

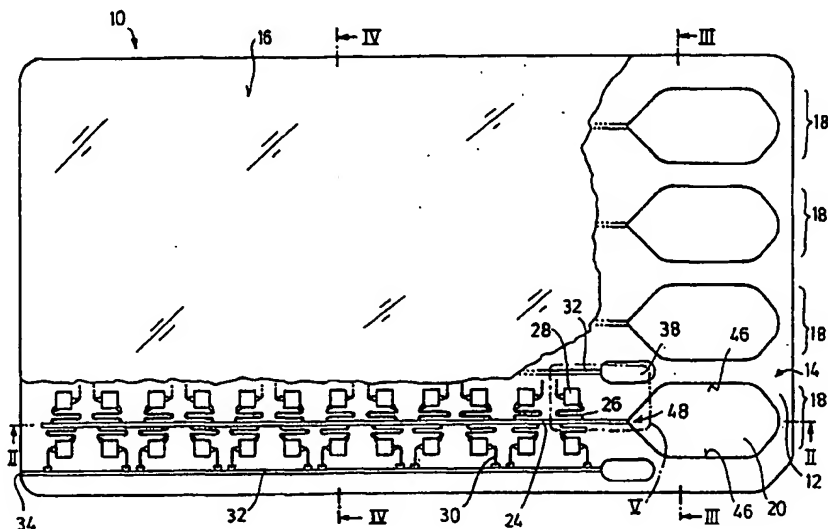
<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :   <b>B01L 3/00</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/46045</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. September 1999 (16.09.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/01607</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. März 1999 (11.03.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  198 10 499.5 11. März 1998 (11.03.98) DE  199 02 309.3 21. Januar 1999 (21.01.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MICROPARTS GESELLSCHAFT FÜR MIKROSTRUKTURTECHNIK MBH [DE/DE]; Hauert 7, D-44227 Dortmund (DE). MERLIN GESELLSCHAFT FÜR MIKROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIKA MBH [DE/DE]; Kleinstrasse 14, D-53332 Bornheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und  (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETERS, Ralf-Peter [DE/DE]; Zum Waschbach 23a, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). ÜNAL, Nezih [DE/DE]; Krummacherstrasse 125, D-42115 Wuppertal (DE). OSTERLOH, Dirk, Klaus [DE/DE]; Schneiderstrasse 7, D-44229 Dortmund (DE). BACKES, Herbert [DE/DE]; Elligstrasse 12, D-53424 Remagen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: HILLERINGMANN, Jochen usw.; Bahnhofsvorplatz 1 (Deichmannhaus), D-50667 Köln (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht  Mit internationalem Recherchenbericht.</p>

(54) Title: SAMPLE SUPPORT

(54) Bezeichnung: PROBENTRÄGER

(57) Abstract

The invention relates to a sample support comprising at least one sample chamber for receiving a sample fluid, and a distribution channel for sample fluid which is connected with the at least one sample chamber. At least one distribution channel extends from each sample chamber. The sample support further comprises at least one reaction chamber into which a supply channel branching off the at least one distribution channel discharges, as well as a ventilation opening for each reaction chamber. The dimensions of each distribution channel and each supply channel are such that the fluid is transported through the distribution and supply channels by way of capillary forces. In each reaction chamber a device for generating a capillary force is positioned in the area of discharge of the supply channel to ensure that the sample fluid flows from the supply channel into the reaction chamber.



(57) Zusammenfassung

Der Probenträger weist mindestens eine Probenaufnahmekammer für eine Probenflüssigkeit auf, sowie einen Verteilerkanal für Probenflüssigkeit, der mit der mindestens einen Probenaufnahmekammer verbunden ist, wobei sich von jeder Probenaufnahmekammer mindestens ein Verteilerkanal erstreckt. Weiterhin weist der Probenträger mindestens eine Reaktionskammer auf, in die ein von dem mindestens einen Verteilerkanal abzweigender Zulaufkanal mündet, sowie eine Entlüftungsöffnung für jede Reaktionskammer. Die Dimensionierung jedes Verteilerkanals und jedes Zulaufkanals ist derart bemessen, daß der Flüssigkeitstransport durch die Verteiler- und Zulaufkanäle in Folge von Kapillarkräften erfolgt. In jeder Reaktionskammer ist im Einmündungsbereich des Zulaufkanals eine Einrichtung zur Erzeugung einer Kapillarkraft zum Fließen der Probenflüssigkeit aus dem Zulaufkanal in die Reaktionskammer angeordnet.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

BEST AVAILABLE COPY

### Probenträger

Die Erfindung betrifft einen Probenträger, wie er für mikrobiologische Untersuchungen von Probenflüssigkeiten sowie für die medizinische und Umwelt-Analytik und -Diagnostik verwendet wird.

5

10

15

20

In der mikrobiologischen Diagnostik werden Absorption-, Streuungs- und Lumineszenzanalysen als optische Verfahren eingesetzt, z. B. Transmissions-, Fluoreszenz- oder Trübungsmessungen. Dabei werden Probenträger oder Teststreifen aus durchsichtigem Kunststoff mit einer Vielzahl von einseitig offenen Kammern oder tassenförmigen Vertiefungen benutzt. Die Probenträger oder Teststreifen haben z. B. 32 oder 96 Kammern oder Vertiefungen, die mit einem Reagenz belegt sind. Nach dem Beimpfen mit Bakteriensuspension werden die Probenträger oder Teststreifen ggf. mit einer durchsichtigen Folie versiegelt oder mit einem Deckel verschlossen. Die Vertiefungen haben ein Füllvolumen zwischen 60  $\mu$ l und 300  $\mu$ l und werden mittels apparativer Hilfsmittel einzeln befüllt; dazu werden Pipetten mit einem Kanal oder mit 8, 48 oder 96 Kanälen benutzt.

25

30

Aus US - 4 038 151 ist eine Probenplatte für ein automatisiertes optisches Untersuchungsverfahren bekannt, die zum Nachweisen und Auszählen von suspendierten Mikroorganismen und zum Bestimmen ihrer Empfindlichkeit gegen Antibiotika dient. Die Platte besteht aus einem steifen durchsichtigen Kunststoff und enthält z. B. 20 konische Reaktionskammern. Die Querschnittsfläche der Reaktionskammern ist auf der einen Plattenseite größer als auf der anderen Plattenseite. Neben jeder Reaktionskammer sind zwei Überlaufkammern angebracht, die auf der Seite jeder Reaktionskammer liegen, auf der sich ein Zulaufkanal für die betreffende Reaktionskammer befindet. Die Reaktions-

kammern sind über Schlitze mit den Überlaufkammern verbunden. Die Reaktionskammern, die Schlitze und die Überlaufkammern erstrecken sich über die gesamte Dicke der Probenplatte. Die Reaktionskammern sind gruppenweise über  
5 speziell angeordnete und geformte und auf einer Plattenseite befindliche verzweigte Zulaufkanäle mit mindestens einer Probenaufnahmekammer verbunden, die mit einem Septum verschlossen ist. Die Zulaufkanäle treten an der größeren Seite der konischen Reaktionskammer tangential ein. Die  
10 Form und die Fläche des Querschnitts jedes Zulaufkanals ändert sich an jeweils einer Stelle sprunghaft. An diesen Stellen geht - in Strömungsrichtung gesehen - ein flacher und breiter Kanal jeweils in einen tiefen und schmalen Kanal über. Die auf einer Plattenseite angeordneten  
15 Zulaufkanäle können länger sein als die jeweils kürzeste Verbindung zwischen Reaktionskammer und Probenaufnahmekammer, um die Rückdiffusion von in der Suspension vorhandenen Bestandteilen zu erschweren. Die Platte ist - bis auf einen Randbereich - auf beiden Seiten mit je  
20 einer semipermeablen Folie verklebt, die die Reaktionskammern, die Überlaufkammern, die Schlitze und die auf der einen Seite der Platte angebrachten Zulaufkanäle sowie eine Seite der Probenaufnahmekammer bedeckt. Die Reaktionskammern sind mit einer eingetrockneten Schicht  
25 einer Reagenzsubstanz belegt.

Zum Einbringen der Probenflüssigkeit in die bekannte Probenplatte werden deren Kanäle und Kammern evakuiert, so daß die Probenflüssigkeit aus einem außerhalb der Platte befindlichen Behälter mittels einer Kanüle durch das  
30 Septum hindurch von der Kante der Platte in die Probenaufnahmekammer geleitet wird und durch die Zulaufkanäle in die Reaktionskammern und ggf. in die Überlaufkammern strömt. Die in die Reaktionskammer eingeströmte Suspension  
35 (Probenflüssigkeit) und die Reagenzschicht stehen in

Kontakt mit der auf der Folie angebrachten Klebstoffschicht.

Bei der optischen Untersuchung der Proben in den Reaktionskammern steht die Probenplatte vertikal im Meßgerät. In dieser Lage treten die Zulaufkanäle in Bezug auf die Richtung der Schwerkraft von oben in die Reaktionskammern ein, und die Überlaufkammern liegen oberhalb der Reaktionskammern. Damit können sich in der Reaktionskammer ggf. vorhandene oder bei einer Reaktion oder einem Stoffwechsel entstehende Gasblasen in den Überlaufkammern sammeln, ohne die optische Untersuchung der Proben zu stören.

Aus US - 5 670 375 ist eine Probenplatte bekannt, deren bis zu 64 Kavitäten simultan beimpft werden. Nachdem die Luft aus den Kavitäten abgesaugt ist, strömt das zu untersuchende Fluid aus einem außerhalb der Probenplatte befindlichen Behälter durch ein Verbindungsrohr in die Kavitäten und füllt sie.

Aus US-A-5,223,219 ist ein Probenträger bekannt, bei dem ausgehend von einem Probenaufgabebereich Probenflüssigkeit über ein Verteilerkanalsystem in Reaktionskammern gelangt. In den Reaktionskammern befinden sich poröse Einsatzteile, die Reagenzien aufweisen. Die Probenflüssigkeit wird aufgrund der in den porösen Einsatzteilen entstehenden Kapillarkräfte in die Reaktionskammern "gesaugt". Der Umstand, daß sich in den Reaktionskammern Einsatzteile befinden, schränkt die photometrischen Untersuchungen der mit den Reagenzien reagierenden Probenflüssigkeiten in den Reaktionskammern ein. So ist es beispielsweise nicht möglich, bei einer derartigen Anordnung Durchlicht- und optische Trübungsmessungen durchzuführen.

Schließlich existieren im Stand der Technik noch Flüssigkeitsverteilungssysteme zum Transportieren einer Probenflüssigkeit aus einer Ampulle in eine Vielzahl von Reaktionskammern, wobei bei diesen Systemen die Schwerkraft zur Erzeugung einer Flüssigkeitsströmung durch die Verteilungskanäle ausgenutzt wird. Die Reaktionskammern müssen entlüftet werden, was durch von den Reaktionskammern ausgehenden Entlüftungskanälen erfolgt, die ebenfalls ein Entlüftungskanalsystem bilden. Beide Kanalsysteme (Verteilerkanalsystem und Entlüftungskanalsystem) sind nach Art von kommunizierenden Röhren ausgebildet, was, da Schwerkraft ausgenutzt wird, verhindert, daß die Probenflüssigkeit nach Befüllung der Reaktionskammern aus den Entlüftungskanälen austritt.

Die zunehmende Verbreiterung und Automatisierung von quasiparallel ablaufenden Untersuchungen der Mikrobiologie, Analytik und Diagnostik macht es erforderlich, die bestehenden Probenträger- und Probenflüssigkeitsverteilungssysteme weiterzuentwickeln und insbesondere zu miniaturisieren. Aufgrund der sich damit ergebenden relativ kleinen Querschnittsflächen der Kanäle ist es wünschenswert, wenn für den Flüssigkeitstransport andere Kräfte als die Schwerkraft oder Druckkräfte ausgenutzt werden können. Hier bieten sich insbesondere Kapillarkräfte an, was jedoch dann die Schwierigkeit mit sich bringt, den Flüssigkeitstransport auch dann noch aufrecht-erhalten zu können, wenn die Flüssigkeit aus einem im Querschnitt kleineren Bereich in einen im Querschnitt größeren Bereich innerhalb des Probenträgers bzw. Probenflüssigkeitsverteilungssystems fließen soll.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, einen Probenträger und ein Probenflüssigkeitsverteilungssystem zu schaffen, die über eine recht hohe Dichte an Reaktionskammern pro Flächeneinheit verfügen, kostengünstig

herstellbar sind, einfach zu handhaben sind und über einen einfach von außen zu steuernden Flüssigkeitsströmungsmechanismus verfügen.

5 Zur Lösung dieser Aufgabe wird mit der Erfindung ein Probenträger bzw. ein Probenflüssigkeitsverteilungssystem vorgeschlagen, daß versehen ist mit

- mindestens einer Probenaufnahmekammer für eine Probenflüssigkeit,
- 10 - einem Verteilerkanal für Probenflüssigkeit, der mit der mindestens einen Probenaufnahmekammer verbunden ist, wobei sich von jeder Probenaufnahmekammer mindestens ein Verteilerkanal erstreckt,
- mindestens einer Reaktionskammer, in die ein von dem
- 15 - mindestens einen Verteilerkanal abzweigender Zulaufkanal mündet, und
- einer Entlüftungsöffnung für jede Reaktionskammer.

Dieser erfindungsgemäße Probenträger bzw. dieses

20 erfindungsgemäße Probenflüssigkeitsverteilungssystem ist dadurch gekennzeichnet, daß

- daß die Dimensionierung jedes Verteilerkanals und jedes Zulaufkanals derart bemessen ist, daß der Flüssigkeitstransport durch die Verteiler- und
- 25 Zulaufkanäle in Folge von Kapillarkräften erfolgt, und
- daß in jeder Reaktionskammer im Einmündungsbereich des Zulaufkanals eine Einrichtung zur Erzeugung einer Kapillarkraft zum Fließen der Probenflüssigkeit aus
- 30 dem Zulaufkanal in die Reaktionskammer angeordnet ist.

Nach der Erfindung ist vorgesehen, daß die Verteilerkanäle und Zulaufkanäle derart kleine Querschnittsflächen bzw.

35 derart gestaltete Querschnittsflächen aufweisen, daß in ihnen der Flüssigkeitstransport durch Kapillarkräfte

erfolgt. Die Kanäle sind also als Kapillare ausgebildet. Die Reaktionskammern, in die die über die Kanäle fließende Probenflüssigkeit einströmen soll, sind im Querschnitt größer als die Zulaufkanäle. Damit entsteht die Situation, daß die Flüssigkeit aus einem im Querschnitt kleinen Kanal in eine größere Kavität, nämlich einer Reaktionskammer einströmen muß. Damit dies einzig und allein aufgrund der Wirkung von Kapillarkräften erfolgt, ist erfindungsgemäß vorgesehen, daß in jeder Reaktionskammer im Einmündungsbereich des Zulaufkanals durch Ausbildung von Strukturen an der Innenseite der Reaktionskammer oder durch Ausbildung von Asymmetrien Einrichtungen zur Erzeugung einer Kapillarkraft geschaffen werden, die ein Fließen der Probenflüssigkeit aus dem Zulaufkanal in die Reaktionskammer ermöglichen. Durch Schaffung derartiger Kapillarkraft-Erzeugungseinrichtungen im Einmündungsbereich eines Zulaufkanals in eine Reaktionskammer wird der durch Kapillarkräfte erzeugte Fluß der Probenflüssigkeit aufrechterhalten, bis die Reaktionskammer gefüllt ist. Diese Kapillarkraft-Erzeugungseinrichtungen begünstigen die Benetzung der Wände der Reaktionskammern mit Probenflüssigkeit und Halten dadurch den Flüssigkeitsstrom aufrecht. Alternativ zu den oben angegebenen Ausgestaltungen der Kapillarkraft-Erzeugungseinrichtungen können diese also auch durch Oberflächenbehandlungen der Reaktionskammern ausgebildet sein, die die Oberflächen hydrophil machen bzw. so hydrophil gestalten, daß es zum Benetzen der Innenseiten der Reaktionskammern und somit zum vollständigen Ausfüllen der Reaktionskammern mit Probenflüssigkeit kommt.

Insbesondere werden die Kapillarkraft-Erzeugungseinrichtungen im Einmündungsbereich der Zulaufkanäle in die Reaktionskammern durch Einbringung von Strukturen, insbesondere durch Einbringen einer Einlaufrinne o. dgl. realisiert. Diese Einlaufrinne weist mindestens zwei



Begrenzungsflächen auf, die durch einen Übergangsbereich miteinander verbunden sind. Dieser Übergangsbereich ist mit Rundungen versehen, deren Radien derart klein sind, daß zum Fließen der Probenflüssigkeit entlang dieser Rinne benötigte Kapillarkräfte entstehen. Mündet der Zulaufkanal in Höhe der Bodenfläche in der Reaktionskammer ein, so kann bei entsprechender Wahl des Rundungsradius im Bereich zwischen der Bodenfläche und den Seitenflächen der Reaktionskammer der Fluß der Flüssigkeit dadurch aufrechterhalten werden, daß diese zunächst entlang der Ecken- und Übergangsbereiche zwischen der Bodenfläche und den Seitenflächen fließt, um auf diese Weise die gesamte Bodenfläche zu benetzen, woraufhin dann der weitere Transport durch die Kapillarwirkung der Reaktionskammer aufrechterhalten wird, deren Querschnitt nun vollständig mit Probenflüssigkeit ausgefüllt ist. Sollte der Zulaufkanal oberhalb der Bodenfläche aus einer der Seitenflächen der Reaktionskammer heraus in die Reaktionskammer münden, so sollte zwischen der Einmündung und der Bodenfläche in der betreffenden Seitenwand eine Nut o. dgl. Rille eingearbeitet sein. Als eine solche Rinne eignet sich auch der Eckenbereich zweier winklig zueinander verlaufender Seitenflächen der Reaktionskammer, sofern der Rundungsradius im Ecken- bzw. Übergangsbereich beider Seitenflächen derart klein ist, daß auf die Probenflüssigkeit wirkende Kapillarkräfte entstehen, die derart groß sind, daß sie die Probenflüssigkeit aus dem Zulaufkanal "ziehen". Was die erforderlichen Krümmungsradien dieser Rinnen anbelangt, so gilt allgemein, daß sie kleiner sein sollten als die kleinste Dimension des Kanals, an den die Rinnen anschließen.

Eine alternative Ausgestaltung zur Kapillarkraft-Erzeugungseinrichtung besteht darin, daß die Kanäle in einem Winkel ungleich  $90^\circ$  aus einer die Kammer begrenzenden Fläche verlaufen. Aufgrund der sich dabei

ergebenden nicht kreisrunden Einmündungsöffnung fließt die Probenflüssigkeit im günstigsten Fall ohne zusätzliche Maßnahmen aus dem Kanal in die Kammer.

5 Der Mechanismus, durch den aus den Probenaufnahmekammern die zu untersuchende Probenflüssigkeit in die Verteilerkanäle fließt, kann ebenfalls unter Ausnutzung von Kapillarkräfte erzeugenden Strukturen erfolgen. Im einfachsten Fall zweigen die Verteilerkanäle in Höhe der  
10 Bodenflächen der Probenaufnahmekammern von diesen ab. Da nach dem Befüllen der Probenaufnahmekammern mit Probenflüssigkeit die Querschnitte der Verteilerkanäle im Einmündungsbereich mit Flüssigkeit benetzt sind, kommt es automatisch zu einer Strömung innerhalb der Verteilerkanäle. Der Austrag der Probenflüssigkeit aus den Proben-  
15 aufnahmekammern ist damit gewährleistet.

Anders sieht die Situation aus, wenn, was aus herstellungstechnischen Gründen der Fall sein wird, die  
20 Verteilerkanäle oberhalb der Bodenflächen der Probenaufnahmekammern in diese einmünden. In diesem Fall muß dafür gesorgt werden, daß die Probenflüssigkeit ausgehend von dem Flüssigkeitsspiegel innerhalb der Probenkammern "nach oben gezogen wird". Dies erfolgt mittels einer in  
25 der Probenaufnahmekammer ausgebildeten Kapillarkraft-Erzeugungseinrichtung, die in gleicher Weise wie die Kapillarkraft-Erzeugungseinrichtungen ausgebildet sein kann, die in den Reaktionskammern angeordnet sind. Als bevorzugte Variante kommt also auch hier eine Rinne in  
30 Frage, die als Auslaufrinne in einer der Seitenwände der Probenaufnahmekammern ausgebildet ist. Alternativ dazu kann die Rinne sich als Übergangsbereich bzw. Eckenbereich zwischen zwei winklig zueinander verlaufenden Seitenflächen der Probenaufnahmekammern darstellen. In  
35 sämtlichen Fällen ist dafür zu sorgen, daß durch entsprechend kleine Wahl des Rundungsradius der Rinne bzw.

des Eckenbereichs Kapillarkräfte entstehen, die auf die Flüssigkeit in der Weise einwirken, daß es zu einem selbständigen Fließen kommt.

5 Wie sich aus der vorstehenden Beschreibung ergibt, läßt die Miniaturisierung es zu, auf engstem Raum eine Vielzahl von Reaktionskammern anzuordnen, die sich beispielsweise als in einen Basiskörper eingebrachte Kavitäten darstellen. Bei der Verteilung der Probenflüssigkeit über  
10 die Verteilerkanäle und die von diesen abzweigenden Zulaufkanälen ist es wünschenswert, daß die Probenflüssigkeit möglichst gleichmäßig und insbesondere gleichzeitig sämtliche Reaktionskammern füllt. Um dies bei dem nach der Erfindung vorgesehenen Verteilerkanalsystem zu gewähr-  
15 leisten bzw. annähernd zu gewährleisten, ist es zweckmäßig, wenn die Zulaufkanäle eine kleine Querschnittsfläche aufweisen als die Verteilerkanäle. Damit wirken die Zulaufkanäle nach Art von Drosseln, die den Flüssigkeits-transport, der weiterhin durch Kapillarkräfte verursacht  
20 wird, verlangsamen. Sämtliche entlang der Erstreckung eines Verteilerkanals abzweigende Zulaufkanäle können die gleichen Querschnittsflächen aufweisen. Eine Alternative besteht darin, die Querschnittsflächen der Zulaufkanäle mit zunehmendem Abstand derselben von der Probenaufnahme-  
25 kammer zu erhöhen, um bei den - bezogen auf die Strömungsrichtung der Probenflüssigkeit durch die Verteilerkanäle - ersten abzweigenden Zulaufkanälen eine größere Drosselwirkung zu erzielen als bei den später abzweigenden Zulaufkanälen.

30 Aus Platzgründen ist es zweckmäßig, daß die Zulaufkanäle jeweils beidseitig der Verteilerkanäle von diesen abzweigen. Strömungstechnisch ist es insoweit von Vorteil, wenn zwei Abzweigungsstellen des Verteilerkanals, von  
35 denen auf gegenüberliegenden Seiten einander gegenüberliegende Zulaufkanäle abzweigen, nicht direkt gegenüber-

liegend, sondern längs der Erstreckung des Verteilerkanals zueinander versetzt angeordnet sind. Denn jede Abzweigung eines Zulaufkanals vom Verteilerkanal stört, wenn auch geringfügig den durch Kapillarkräfte aufrechterhaltenen Flüssigkeitstransport. Aus diesen Gründen sollten daher  
5 derartige Störungen nicht gleichzeitig auf die sich entlang der Verteilerkanäle bewegende Flüssigkeitsfront auswirken, was der Fall wäre, wenn zwei einander gegenüberliegende abzweigende Zulaufkanäle in gleicher Höhe des Verteilerkanals und/oder exakt einander gegenüberliegend  
10 abzweigen.

Damit ausgehend von den Probenaufnahmekammern Probenflüssigkeit in die Reaktionskammern einströmen kann, muß  
15 dafür gesorgt werden, daß das in diesen Kammern und in dem zu ihnen führenden Kanalsystem befindliche Gas entweichen kann. Daher ist jede Reaktionskammer mit einer Entlüftungsöffnung versehen. Werden diese Entlüftungsöffnungen beim Befüllen der Reaktionskammern mit Probenflüssigkeit benetzt bzw. gar überdeckt, so besteht die  
20 Gefahr, daß die Probenflüssigkeit über die Entlüftungsöffnungen aus den Reaktionskammern herausfließt, sofern die Benetzung und Überdeckung der Entlüftungsöffnungen in diesen ausreichend große Kapillarkräfte hervorrufen können. Tatsächlich ist es wünschenswert, die Reaktionskammern vollständig mit Probenflüssigkeit auszufüllen, da  
25 eventuell noch eingeflossenes Gas die optische Untersuchung mittels Photometrie erschwert, wenn nicht gar unmöglich macht.

Vorteilhafterweise wird der weitere Transport der Probenflüssigkeit durch die Entlüftungsöffnungen durch  
30 Einrichtungen zur Unterbindung des weiteren Fließens der Probenflüssigkeit unterbunden. Diese Einrichtungen basieren vorteilhafterweise auf dem Prinzip, durch  
35 geometrische Formgebung der Entlüftungsöffnungen und der

ggf. sich an diese anschließenden Entlüftungskanäle dafür zu sorgen, daß die entstehenden Kapillarkräfte derart gering sind, daß es zu einer Unterbrechung der Probenflüssigkeitsstromes kommt. Hier bieten sich insbesondere  
5 sog. "Kapillarsprünge", also Kanalaufweitungen an, in die die Probenflüssigkeit aufgrund erschwerter Benetzungsbedingungen der Wandungen der Kanalaufweitungen von selbst nicht einströmen kann. Beispielsweise könnten sich an die Entlüftungsöffnungen anschließende Entlüftungskanäle in  
10 eine Kavität bzw. Kanalaufweitung einmünden, wobei der Einmündungsbereich innerhalb einer Seitenfläche der Kanalaufweitung bzw. Kavität liegt, und um den Einmündungsbereich keinerlei oder nur wenige Eckenbereiche angeordnet sind. Denn jeder Eckenbereich erzeugt wiederum Kapillarkräfte, die ihrerseits durch den Grad der Rundung bestimmt  
15 sind.

Zweckmäßigerweise schließen sich an die Entlüftungsöffnungen der Reaktionskammern Verbindungskanäle an, die  
20 in einen Entlüftungssammelkanal einmünden. Dieser Entlüftungssammelkanal ist mit einer Entlüftungsöffnung versehen, die das Entlüftungssystem des Probenträgers mit der Umgebung verbindet. Nachdem damit einer zweites Verteilerkanalsystem vorhanden ist, das von einer  
25 zentralen Stelle, nämlich den Entlüftungssammelkanälen einer Fluidverbindung mit den einzelnen Reaktionskammern ermöglicht, ist es wünschenswert, über dieses zweite Verteilersystem gezielt zusätzliche Reagenzflüssigkeiten in die Reaktionskammern einzubringen. Durch das Einbringen  
30 derartiger zusätzlicher Reagenzflüssigkeiten können die Probenflüssigkeiten, die in den Reagenzkammern bereits mit einem dort vorab eingebrachten und beispielsweise in eingetrockneter Form befindlichen Reagenzsubstanz reagiert haben, einer zweiten Reaktion unterzogen werden. Da das  
35 Entlüftungssystem jedoch über Einrichtung, insbesondere in Form von Kanalaufweitungen verfügt, die den Probenflüssig-

keitsstrom aus den Reaktionskammern über die Entlüftungsöffnungen unterbinden soll, wird eine derartige Einrichtung auch den Transport der Reaktionsflüssigkeit über das Entlüftungskanalsystem in die Reaktionskammern erschweren. Diesbezüglich ist es von Vorteil, wenn durch entsprechende Ausgestaltung der die Strömungsunterbindungseinrichtung bildenden Kanalaufweitungen dafür Sorge getragen wird, daß das Fließen von Reagenzienflüssigkeit in die Kanalaufweitungen durch Kapillarkräfte ermöglicht wird. Hier bieten sich wiederum die bereits oben beschriebenen Einlaufrinnenstrukturen an, die durch entsprechend ausgestaltete Eckenbereiche im Übergangsbereich mehrerer winklig zueinander stehender Flächen der Kanalaufweitungen realisiert werden können.

Aufgrund der zuvor beschriebenen Ausbildung der Kanalaufweitungen mit Kapillarkraft erzeugenden Einrichtungen, die das Einströmen von Reagenzflüssigkeit in die Kanalaufweitungen erlauben, werden diese mit Reagenzflüssigkeit aufgefüllt, bis die Reagenzienflüssigkeit die Einmündung des von den Reaktionskammern aus verlaufenden Abschnitten der Entlüftungskanäle überdeckt. Damit berühren sich in diesen Einmündungsbereichen die beiden Reagenzflüssigkeits- und Probenflüssigkeitsfronten. Der weitere Transport der Reagenzien erfolgt nun durch Diffusion bis in die Reaktionskammern hinein.

Das gezielte Auffüllen der Kanalaufweitungen, so daß es zum Diffusionstransport der Reagenzien kommen kann, kann alternativ auch durch Einbringen einer (gegenüber den Reagenzien und der Probenflüssigkeit) inerten Steuerflüssigkeit erzielt werden. Zu diesem Zweck mündet in die Kanalaufweitung dann ein Steuerkanal ein, über den die Steuerflüssigkeit in die Kanalaufweitung gelangt. Auf diese Weise ist ein flüssigkeitsgesteuertes Ventil geschaffen, das sozusagen die Einmalbetätigung zum Über-

führen des Ventils aus dem Sperrzustand in seinen Durchlaßzustand im Hinblick auf die Ermöglichung eines Diffusionstransports der Reagenzien erlaubt. Das Einbringen der Steuerflüssigkeit in die Kanalaufweitungen kann durch Druckbeaufschlagung der Steuerflüssigkeit oder wiederum durch die Ausnutzung von Kapillarkräften erfolgen. Hier bieten sich wieder die gleichen Mechanismen und Gestaltungen der Seitenwände und Einmündungsbereiche der Kanalaufweitungen an, wie sie weiter oben bereits beschrieben sind.

Die Einbringung der Reagenzienflüssigkeit in den Entlüftungssammelkanal bzw. in das Entlüftungskanalsystem der Reaktionskammern erfolgt zweckmäßigerweise dadurch, daß dieses Kanalsystem mit mindestens einer Reagenzienflüssigkeits-Aufnahmekammer fluidmäßig verbunden ist. Aus dieser Kammer gelangt die Reagenzienflüssigkeit insbesondere unter Ausnutzung derjenigen Mechanismen hinein, wie sie weiter oben im Zusammenhang mit den Probenaufnahmekammern und den Verteilerkanälen beschrieben sind.

Für die Untersuchung von mikrobiologischen Proben mit Hilfe des erfindungsgemäßen Probenträgers kann es erforderlich sein, die zu untersuchende Probe zuvor zu amplifizieren, d. h. daß das Probenmaterial mengenmäßig vermehrt werden muß, bevor es über das Verteiler-Zulaufkanalsystem den einzelnen Reaktionskammern zugeleitet wird. Der Vorgang des Amplifizierens und des Einbringens der amplifizierten Probe in Probenaufnahmekammern wird vereinfacht, wenn die Amplifizierung selbst am Ort der Probenaufnahmekammer erfolgt. Dann ist es wünschenswert, das amplifizierte Probenmaterial von außen gesteuert an die den Probenaufnahmekammern zugeordneten Reaktionskammern weiterzugeben. Dies erfolgt gemäß einer vorteilhaften Variante der Erfindung dadurch, daß zwischen der

Probenaufnahmekammer und dem ersten von dem mindestens einen Verbindungskanal abzweigenden Zulaufkanal ein erstes Ventil angeordnet ist, das vorzugsweise als Einmalventil ausgebildet ist, welches lediglich ein einziges Mal aus  
5 seinem Sperrzustand in den Durchlaßzustand überführt werden kann. Wenn der Transport der Probe von der Proben-  
aufnahme- kammer zu den einzelnen Reaktionskammern durch Kapillarkräfte erfolgt, was bevorzugt angestrebt ist, weshalb sämtliche in dem Probenträger ausgebildeten Kanäle  
10 als Kapillare ausgebildet sind, dann kann dieses erste Ventil auch in dem Entlüftungskanal angeordnet sein, der der Gruppe von Reaktionskammern zugeordnet ist, mit denen die Probenaufnahmekammer verbunden ist. Denn durch die  
somit erfolgende gesteuerte Entlüftung der Reaktions-  
15 kammern wird der Zufluß des Probenmaterials aus der Probenaufnahmekammer in die einzelnen Reaktionskammern gesteuert.

Die "Schnittstelle" des erfindungsgemäßen Probenträgers zur Ansteuerung des ersten Ventils bzw. der ersten Ventile sollte recht einfach ausgestaltet sein. Das setzt voraus, daß das Ventil sich einfach von extern ansteuern läßt. Bevorzugt ist vorgesehen, das Ventil hydraulisch bzw.  
20 pneumatisch zu steuern, und zwar durch die am Ventil anstehende Flüssigkeit bzw. durch das anstehende Gas. Indem nämlich beispielsweise auf das sich in der Proben-  
aufnahme- kammer befindende Probenmaterial ein Druckimpuls ausgeübt wird, entsteht am ersten Ventil ein hydraulischer  
25 Druck, der ein Sperrelement des ersten Ventils aufbricht oder in sonstiger Weise überbrückt. So ist es beispielsweise denkbar, daß das erste Ventil als Berstventil mit einer Berstfolie ausgebildet ist, die bei Überschreitung  
eines bestimmten Drucks aufbricht und damit den Kanal, in dem sich das Ventil befindet, öffnet. Alternativ können  
30 Klappenventile bzw. Rückschlagventile eingesetzt werden, die bei Erreichen eines entsprechenden Drucks des



anstehenden Fluids (Flüssigkeit oder Gas) Öffnen. Diese Art von Ventilen ist insbesondere dann bevorzugt, wenn der Transport der Fluide durch den Probenträger druckbeaufschlagt, also nicht durch Kapillarkräfte erfolgt.

5

10

15

20

25

30

35

Eine weitere Alternative der Ausgestaltung des ersten bzw. der ersten Ventile besteht darin, daß dieses eine hydrophobe Ausgestaltung aufweist, die in Form einer entsprechenden Oberflächenbearbeitung des Kanals im Bereich des Ventils oder durch ein Einsatzteil realisiert wird. Das am hydrophoben Ventil anstehende Fluid überbrückt dieses beispielsweise in Folge einer insbesondere impulsartigen Druckbeaufschlagung. Wenn der Kanal im Bereich des Ventils auf diese Weise mit Flüssigkeit benetzt ist und Kapillarkräfte zum weiteren Transport der Flüssigkeit eingesetzt werden, so ist damit ein Einmalventil geschaffen, das sich recht einfach von extern, nämlich durch Druckbeaufschlagung der Probenaufnahmekammer überbrücken läßt.

Das erste Ventil kann aber auch vorteilhafterweise als Kanalaufweitung ausgebildet sein, die ihrerseits wie ein Kapillarsprung wirkt (siehe hierzu auch die Beschreibung weiter oben im Zusammenhang mit den Entlüftungskanälen). Sobald diese Kanalaufweitung mit Flüssigkeit aufgefüllt ist, was beispielsweise durch entsprechende Druckbeaufschlagung an der Probenaufnahmekammer erfolgt oder aber durch Einbringen einer Fremd- bzw. Steuerflüssigkeit von extern erfolgt, ist der Transport der Flüssigkeit hinter dem Ventil durch Kapillarkräfte gesichert, so daß das Ventil selbst wiederum hydraulisch überbrückbar ist.

Sämtliche Kanäle, Kammern und dergleichen Strukturen sind von vorzugsweise einer Seite in einen Grundkörper eingebracht, der durch einen Deckelkörper, bei dem es sich insbesondere um eine Folie handelt, flüssigkeitsdicht

überdeckt ist. Beide Körper, der Grundkörper und der  
Deckelkörper, können aber auch zusammen die Kanäle und  
Kavitäten bilden. Der Probenträger besteht vorzugsweise  
aus Kunststoff, wie Polystyrol oder Polymethylmetacrylat  
(PMMA), Polycarbonat oder ABS. Der Probenträger kann durch  
Abformen jeweils eines Formeinsatzes im Mikrospritzguß-  
verfahren hergestellt werden. Die Struktur des Form-  
einsatzes ist dabei komplementär zur Struktur des Proben-  
trägers, d. h. komplementär zur Struktur des Basiskörpers  
und/oder des Deckelkörpers. Die für diese Spritzguß-  
techniken einzusetzenden Formeinsätze werden durch Litho-  
graphie oder Galvanoformung, durch Mikroerosion oder durch  
mikromechanische Bearbeitung wie Diamantfräsen  
hergestellt. Desweiteren können die strukturierten  
Elemente des Probenträgers aus einem photoätzbaren Glas  
oder aus Silizium durch anisotropes Ätzen oder durch  
mikromechanische Bearbeitungsverfahren hergestellt sein.  
Die Einzelteile des Probenträgers (Grundkörper und Deckel-  
körper) werden an ihren Berührungsflächen miteinander  
verbunden, und zwar insbesondere durch Ultraschall-  
schweißen. In jedem Fall muß diese Verbindung  
flüssigkeits- und gasdicht sein, damit die einzelnen  
Kammern und Kanäle nicht über die Berührungsflächen der  
Elemente in Kontakt stehen, aus denen der Probenträger  
besteht (Grundkörper und Deckelkörper).

Der erfindungsgemäße Probenträger kann für Durchlicht-  
Messungen aus durchsichtigem Material und für Lumineszenz-  
Messungen aus durchsichtigem oder undurchsichtigem  
Material bestehen. Sofern der Probenträger mehrteilig  
aufgebaut ist (Grundkörper und Deckelkörper), können die  
einzelnen Teile des Probenträgers aus unterschiedlichen  
Materialien bestehen.

Die Höhe der Reaktionskammern und damit die Dicke der vom  
Licht durchstrahlten Flüssigkeitsschicht kann an das

optische Auswertungsverfahren angepaßt sein. Innerhalb des Probenträgers können Reaktionskammern mit unterschiedlichen Höhen vorhanden sein.

5 Der erfindungsgemäße Probenträger kann Reaktionskammern mit Volumen aufweisen, die zwischen 0,01  $\mu\text{l}$  und 10  $\mu\text{l}$  liegen. Die Reaktionskammerdichte kann bis zu 35/cm<sup>2</sup> betragen. Auf einem Probenträger handlicher Größe lassen sich somit problemlos 50 bis 10.000 Reaktionskammern  
10 unterbringen. Die einzelnen Kanäle haben eine Breite und Tiefe von 10  $\mu\text{m}$  bis 1.000  $\mu\text{m}$  und insbesondere 10  $\mu\text{m}$  bis 500  $\mu\text{m}$ .

Ein erfindungsgemäß aufgebauter Probenträger hat  
15 beispielsweise eine Höhe von 4 mm, wobei bei zweiteiligem Aufbau (Grundkörper und Deckelkörper) der Grundkörper eine Dicke von etwa 3,5 mm und der als Folie ausgebildete Deckelkörper eine Dicke von 0,5 mm aufweist. Die ggf.  
20 runden, aber ebenso auch eckig ausbildbaren Reaktionskammern sind etwa 3,0 mm tief, so daß sich eine Bodenwanddicke von 0,5 mm einstellt. Das Volumen dieser Reaktionskammern beträgt jeweils 1,5  $\mu\text{l}$ . Die einzelnen Kanäle weisen insbesondere einen rechteckigen Querschnitt auf,  
25 wobei die Zulaufkanäle etwa 400  $\mu\text{m}$  breit und 380  $\mu\text{m}$  tief und die Verteilerkanäle, von denen die Zulaufkanäle abzweigen, etwa 500  $\mu\text{m}$  breit und 380  $\mu\text{m}$  tief sind. Die Entlüftungsöffnungen sind (bei rechteckigem Querschnitt) etwa 420  $\mu\text{m}$  breit und etwa 380  $\mu\text{m}$  tief. Die sich an die  
30 Entlüftungsöffnungen anschließenden Entlüftungskanäle weisen insbesondere eine Breite und Tiefe von 500  $\mu\text{m}$  bzw. 1.000  $\mu\text{m}$  auf. Auf einer Fläche von 21,5 mm x 25 mm, also 540 mm<sup>2</sup>, befinden sich 96 gleichzeitig befüllbare Reaktionskammern. Der rechnerische Flächenbedarf jeder Reaktionskammer beträgt also 5,6 mm<sup>2</sup>.

Der erfindungsgemäße Probenträger hat insbesondere folgende Vorteile:

- Er enthält eine wesentlich größere Anzahl von Reaktionskammern mit geringem Volumen, was zu einer höheren Probenkammerdichte führt.
- Die Befüllung der Reaktionskammern mit der Probenflüssigkeit erfolgt schneller und bei geringerem apparativen Aufwand einfacher, da die Probenflüssigkeit nur an einigen wenigen Stellen (Probenaufnahmekammern) appliziert wird und von dort selbsttätig in Folge von Kapillarkräften bis in die Reaktionskammern hineinströmt.
- Zum Befüllen der Reaktionskammern ist weder ein Überdruck der Probenflüssigkeit noch ein Unterdruck in den Reaktionskammern erforderlich.
- Die Probenaufnahmekammern werden mittels handelsüblicher Geräte befüllt, an die sie nach Abmessungen und Volumen angepaßt sind.
- Eine in einer Flüssigkeit vorhandene Reagenzienflüssigkeit kann bei einem Probenträger, der mit Probenaufnahmekammern für die Reagenzienflüssigkeit versehen ist, auf einfache Weise in die bereits mit einem Fluid gefüllten Reaktionskammern nachträglich eingebracht werden.
- Das Probenmaterial kann gezielt von der Probenaufnahmekammer an die einzelnen Reaktionskammern abgegeben werden, und zwar durch Einbringung eines ersten Ventils in das Kanalsystem, das sich insgesamt an die Probenaufnahmekammer anschließt.
- Auch die ggf. den Reaktionskammern von deren Entlüftungsseite aus zuzuführende Reagenzienflüssigkeit kann gesteuert in die Reaktionskammern eingebracht werden, indem in dem Entlüftungstrakt zweite Ventile angeordnet sind. Diese zweiten Ventile lassen sich insbesondere so, wie auch die ersten Ventile, hydraulisch, pneumatisch o. dgl. steuern.

- Die abgedeckten Reaktionskammern werden vollständig mit dem zu untersuchenden Fluid gefüllt. Das Füllvolumen jeder Reaktionskammer ist automatisch festgelegt; eine Dosiervorrichtung für jede einzelne Reaktionskammer ist nicht erforderlich.
- Das in den Reaktionskammern befindliche Fluid ist während einer ggf. weiteren Behandlung und während der Messung durch die mit dem Grundkörper dicht verbundene Deckfolie vor dem Verdunsten wirksam geschützt.
- Der Materialbedarf für die Belegung der Reaktionskammern mit einem Reagenz, der Bedarf an Untersuchungsmaterial, z. B. Bakteriensuspension, Blutproben oder Wirkstoffen, und damit die Kosten sind kleiner als bei Probenträgern mit größerem Volumen der Reaktionskammern.
- Für das zu untersuchende Fluid, z. B. eine Bakteriensuspension, können Probenaufnahmekammern vorgesehen werden, die sich in dem Grundkörper oder in dem Deckelkörper befinden, und in die ggf. mehrere Verbindungskanäle münden.
- Die mikrobiologische, mikrochemische oder bakteriologische Untersuchung der in den Probenträger eingebrachten Proben ist vollautomatisierbar bei vermindertem Aufwand für die Meßgeräte.
- Die Probenträger können bei normaler Zimmertemperatur gelagert werden. Der Platzbedarf bei der Lagerung ist deutlich geringer als bei herkömmlichen Probenträgern.
- Die Probenträger sind, analog zu den bekannten Probenträgern, für einmaligen Gebrauch bestimmt. Wegen der größeren Packungsdichte der Reaktionskammern ist die zu entsorgende Menge an gebrauchten Probenträgern geringer als bei Verwendung herkömmlicher Probenträger.

Die Reaktionskammern in dem Probenträger können mittels einer angepaßten miniaturisierten Vorrichtung mit einem chemisch oder biologisch wirksamen Reagenz belegt werden, das nach dem Einbringen des Reagenzfluids eingetrocknet wird und auf dem Boden und auf den Wänden der Reaktionskammern haftet. Als Reagenzien können beispielsweise Oligopeptid- $\beta$ -NA-Derivate, p-Nitrophenyl-Derivate, Zucker für Fermentations- und andere Untersuchungen, organische Säuren, Aminosäuren für Assimilationsuntersuchungen, Decarboxylase-Substrate, Antibiotika, Antimycotica, Nährböden, Markersubstanzen, Indikatorsubstanzen und andere Substanzen verwendet werden.

Der erfindungsgemäße und ggf. mit Reagenz belegte Probenträger kann für den biochemischen Nachweis und die Empfindlichkeitsprüfung von klinisch bedeutsamen Mikroorganismen verwendet werden. In einem voll-automatisierten und miniaturisierten System wird eine definierte Suspension von Mikroorganismen hergestellt, mit der der Probenträger beschickt wird. Der beimpfte Probenträger wird - ggf. nach einer weiteren Behandlung - mittels eines optischen Verfahrens vermessen. Die dabei erhaltenen Ergebnisse werden rechnerunterstützt erfaßt und mittels angepaßter Verfahren mathematisch ausgewertet und beurteilt.

Der erfindungsgemäße Probenträger kann in der Blutgruppen-Serologie, der klinische Chemie, beim mikrobiologischen Nachweis von Mikroorganismen, bei der Prüfung der Empfindlichkeit von Mikroorganismen gegen Antibiotika, in der Mikroanalytik sowie bei der Prüfung von Wirkstoffen verwendet werden.

Die Erfindung wird anhand der Figuren im folgenden weiter erläutert. Im einzelnen zeigen:

Fig. 1 eine Draufsicht auf die Oberseite eines Proben-  
trägers mit teilweise aufgebrochener Deckfolie,

Fig. 2 eine Schnittansicht entlang der Linie II-II der  
Fig. 1 durch eine Probenaufnahmekammer mit sich  
an diese anschließendem Verteilerkanal,

Fig. 3 einen Schnitt entlang der Linie III-III durch die  
Probekammern mit Darstellung der von diesen  
abzweigenden Verteilerkanälen,

Fig. 4 einen Schnitt entlang der Linie IV-IV der Fig. 1  
durch die entlang der Breite des Probenträgers  
nebeneinanderliegenden Reaktionskammern,

Fig. 5 den in Fig. 1 bei V gekennzeichneten Bereich des  
Probenträgers in Draufsicht und vergrößerter  
Darstellung,

Fig. 6 bis 9  
Querschnittsansichten entlang der Linien VI-VI  
bis IX-IX der Fig. 5 zur Verdeutlichung der  
Ausbildung der Kanäle und Kammern in jeweils  
ihren Übergangsbereichen und Einmündungs-  
bereichen, und

Fig. 10 bis 14  
Darstellungen unterschiedlicher Ventil-  
ausgestaltungen in der Draufsicht und im Schnitt,  
wobei diese Ventile in dem in Fig. 5 mit XI  
gekennzeichneten Bereich angeordnet sind.

Der in der Zeichnung dargestellte Probenträger 10 weist  
einen zweiteiligen Aufbau auf und besteht aus einer Grund-  
platte 12, dessen in Fig. 1 dargestellte Oberseite 14 von  
einer Abdeckfolie 16 überdeckt ist (siehe auch die Fig.

2 bis 4). Aufgabe des Probenträger 10 ist es, applizierte Probenflüssigkeit unter Ausnutzung von Kapillarkräften in eine Vielzahl von Reaktionskammern zu leiten, in denen sich unterschiedliche Reagenzsubstanzen befinden. Ferner sollen sich die mit Probenflüssigkeit gefüllten Reaktionskammern photometrisch untersuchen lassen können. Weiterhin ist vorgesehen, von unterschiedlichen Stellen aus Flüssigkeiten gezielt in die Reaktionskammern einzubringen.

Wie insbesondere anhand von Fig. 1 zu erkennen ist, ist der Probenträger 10 in mehrere Abschnitte 18 unterteilt, deren Ausgestaltungen untereinander gleich sind. Bei der nachfolgenden Beschreibung wird jeweils auf die Ausgestaltung eines dieser Abschnitte eingegangen. Innerhalb jedes Abschnitts 18 ist die Grundplatte 12 des Probenträgers 10 an ihrer Oberseite 14 strukturiert, was durch Einbringung von Nuten und Vertiefungen von der Oberseite 14 aus in die Grundplatte 12 realisiert ist. Sämtliche Nuten und Vertiefungen bilden ein Probenflüssigkeits- und ein Reagenzienflüssigkeits-Verteilungssystem, das zur Oberseite des Probenträgers 10 hin durch die Deckfolie 16 abgedeckt ist.

In jedem Abschnitt 18 des Probenträgers 10 befindet sich eine Probenaufnahmekammer 20 zur Aufnahme einer Probenflüssigkeit 22 (siehe Fig. 2). In Fluidverbindung mit der Probenaufnahmekammer 20 steht ein Verteilerkanal 24, der am oberseitigen Ende der Probenaufnahmekammer 20 in diese einmündet. Von dem Verteilerkanal 24 aus erstrecken sich beidseitig desselben in der Draufsicht gemäß Fig. 1 schlangenlinienförmig verlaufende Zulaufkanäle 26, die wie der Verteilerkanal 24 durch Einbringen von Nuten in die Oberseite 14 der Grundplatte 12 ausgebildet sind. Die Zulaufkanäle 26 erstrecken sich ausgehend von dem Verteilerkanal 24 bis in Reaktionskammern 28, die als von



der Oberseite 14 in die Grundplatte 12 eingebrachte Vertiefungen ausgebildet sind. Von den Reaktionskammern 28 aus verlaufen (Entlüftungs-)Verbindungskanäle 30. Diese Verbindungskanäle 30 münden gruppenweise in zwei  
5 Entlüftungssammelkanäle 32 ein, die parallel zueinander und parallel zum Verteilerkanal 24 verlaufen. Mit anderen Worten befinden sich die beidseitig des Verteilerkanals 24 angeordneten Reaktionskammern 28 zwischen einerseits dem Verteilerkanal 24 und andererseits einem der beiden  
10 Entlüftungssammelkanäle 32. Auch die Verbindungskanäle 30 und Entlüftungssammelkanäle 32 sind durch Einbringung von Nuten in die Oberseite 14 der Grundplatte 12 ausgebildet. Überdies enden die Entlüftungssammelkanäle 32 an ihrem einen Ende in einer Entlüftungsöffnung 34, die in einer  
15 Außenrandseite 36 (siehe Fig. 2) der Grundplatte 12 liegen. Das diesen Entlüftungsöffnungen 34 jeweils gegenüberliegende Ende der Entlüftungssammelkanäle 32 ist mit einer Reagenzflüssigkeits-Aufnahmekammer 38 verbunden, auf die später noch eingegangen werden wird. Auch diese Kammer  
20 38 ist durch Einbringung einer Vertiefung in die Oberseite 14 der Grundplatte 12 realisiert.

Der Transport von Probenflüssigkeit 22 aus der Proben-  
aufnahme-kammer 20 eines Abschnitts 18 des Probenträgers 10  
25 bis in die der Probenaufnahme-kammer 20 zugeordneten Reaktionskammern 28 erfolgt unter Ausnutzung von Kapillarkräften. Das gleiche gilt für den Transport von Reagenzflüssigkeit aus den Kammern 38 in die Reaktionskammern 28. Damit diese Kapillarkräfte innerhalb der Kanäle entstehen  
30 können, müssen diese Kanäle 24, 26, 30, 32 entsprechend dimensioniert sein. Gegebenenfalls bedarf es einer Oberflächenbehandlung der Innenseiten der Kanäle, um diese Oberflächen zu hydrophilisieren. Ob eine derartige Hydrophilisierung erforderlich ist, hängt zum einen vom  
35 Material, aus dem die Grundplatte 12 und die Deckfolie 16 bestehen, und zum anderen von der Viskosität und

Beschaffenheit der zu transportierenden Flüssigkeiten (Probenflüssigkeit und Reagenzienflüssigkeit) ab.

5 Während die Ausnutzung der Kapillarkräfte innerhalb der Kanäle durch die oben beschriebenen Maßnahmen auf einfache Art und Weise realisiert werden können, ist es problematisch, den Flüssigkeitstransport aus den Kammern 20, 38, 28 in die angeschlossenen Kanäle hinein bzw. aus den Kanälen 26 in die angeschlossenen Reaktionskammern 28  
10 hinein zu gewährleisten. Auf Seiten der Fluidverbindung des Verteilerkanals 24 mit der Probenaufnahmekammer 20 besteht hier das Problem insbesondere darin, daß die Einmündungsstelle 40 des Verteilerkanals 24 in die Probenaufnahmekammer 20 oberhalb der Bodenwand 42 der Kammer 20  
15 und innerhalb der seitlichen Begrenzung 44 der Kammer 20 liegt. Die seitliche Begrenzung 44 der Kammer 20 wird durch Seitenflächenabschnitte 46 gebildet. Wie insbesondere anhand von Fig. 1 zu erkennen ist, verlaufen die Seitenflächen 46 im Bereich unterhalb der Einmündungs-  
20 stelle 40 winklig, in diesem Fall unter einem Winkel von etwa 90° zueinander, so daß ein Eckenbereich 48 zwischen beiden Seitenflächen 46 entsteht. Dieser Eckenbereich 48 weist an seinem Grund einen derart kleinen Krümmungsradius auf, daß eine Auslaufrinne 50 entsteht, in der sich bei  
25 Benetzung mit Probenflüssigkeit 22 ein Flüssigkeitsmeniskus ausbildet. In dem hier beschriebenen Fall verläuft diese Auslaufrinne 50 quer zur Bodenwand 42. In der Auslaufrinne 50 entstehen also in Folge der Benetzung der Seitenflächen 46 im Eckenbereich 48 auf die Proben-  
30 flüssigkeit 20 wirkende Kapillarkräfte, die ausreichen, um die Probenflüssigkeit 22 aus der Probenaufnahmekammer 20 heraus bis in den Verteilerkanal 24 zu saugen. Die Auslaufrinne 50 erstreckt sich insbesondere bis zur Bodenwand 42 der Probenaufnahmekammer 20. Sobald die Querschnittsfläche des Verteilerkanals 24 gänzlich von der  
35 Probenflüssigkeit 22 ausgefüllt ist, erfolgt der weitere

Transport der Probenflüssigkeit im Verteilerkanal 24 durch nunmehr dort wirkende Kapillarkräfte.

Quer zur Erstreckung des Verteilerkanals 24 zweigen von diesem die Zulaufkanäle 26 ab. Auch in diesen Zulaufkanälen 26 erfolgt der Weitertransport der Probenflüssigkeit 22 durch Kapillarkräfte. Der Flüssigkeitstransport durch die Zulaufkanäle 26 reicht zunächst bis zur Einmündungsstelle 52 jedes Zulaufkanals 26 in die ihm zugeordnete Reaktionskammer 28 (siehe Fig. 5). Ohne besondere Maßnahmen bzw. Beachtung spezieller Gegebenheiten der Ausbildung der Zulaufkanäle 26 und Reaktionskammern 28 besteht die Gefahr, daß sich die Flüssigkeitsfront ausgehend von der Einmündungsstelle 52 des Zulaufkanals 26 nicht weiter bis in die Reaktionskammer 28 erstreckt.

Um hier weiterhin den sicheren Flüssigkeitstransport durch Kapillarkrafteinwirkung zu gewährleisten, ist die Einmündungsstelle 52 an dem der Bodenwand 54 einer Reaktionskammer 28 abgewandten oberen Ende zweier winklig aufeinanderstehender Seitenflächen 56 der Reaktionskammer 28 angeordnet. Insgesamt weist die Reaktionskammer 28 einen quadratischen oder zumindest rechteckigen Querschnitt auf (siehe die Darstellung in den Fign. 1 und 5), so daß sich zwischen jeweils benachbarten Seitenflächen 56 und zwischen den Seitenflächen 56 und der Bodenfläche 54 Eckenbereiche 58 bzw. 60 ergeben. Werden diese Eckenbereiche mit einem ausreichend kleinen Rundungsradius versehen, so kann sich im Übergangsbereich der die jeweiligen Eckenbereiche bildenden Flächen ein Flüssigkeitsmeniskus ausbilden, der sich aufgrund der Tendenz der Flüssigkeit, die angrenzenden Flächenbereiche zu benetzen, in Folge von Kapillarkräften längs der Eckenbereiche 58, 60 fortbewegt.

Der Eckenbereich 58, innerhalb dessen die Einmündungs-  
stelle 52 des Zulaufkanals 26 angeordnet ist, wirkt also  
wie eine Einlaufrinne 62. Diese Einlaufrinne 62 ermöglicht  
das Fließen der Probenflüssigkeit 22 aus dem Zulaufkanal  
26 in die Reaktionskammer 28. Diese Flüssigkeit fließt  
zunächst längs der Einlaufrinne 62 in Richtung zur Boden-  
fläche 54 der Reaktionskammer 28, um von dort aus entlang  
der viereckig umlaufenden Eckenbereiche 58 zu verlaufen,  
bis der gesamte Boden der Reaktionskammer 28 benetzt ist.  
Auf diese Weise füllt sich die Reaktionskammer 28  
zunehmend mit Probenflüssigkeit 22, und zwar einzig und  
allein aufgrund der Ausnutzung von Kapillarkräften.

Die Befüllung der Vielzahl von Reaktionskammern 28 sollte  
gleichmäßig und insbesondere auch gleichzeitig erfolgen.  
Eine zuschlagartige Befüllung der Reaktionskammern 28 mit  
Probenflüssigkeit 22 kann zu unerwünschten Effekten  
führen, da nämlich die Probenflüssigkeit 22 ggf. über die  
für die Entlüftung vorgesehenen Verbindungskanäle 30  
ungewollte wieder abfließen kann. Daher ist es von  
Vorteil, wenn der Einlaß der Probenflüssigkeit 22 in die  
Reaktionskammern 28 gedrosselt erfolgt. Aus diesem Grund  
sind die Querschnitte der Zulaufkanäle 26 kleiner der  
Querschnitt des Verteilerkanals 24. Die Zulaufkanäle 26  
bilden also eine Art Drossel mit erhöhtem Strömungs-  
widerstand. Diese Drosselwirkung hat darüber hinaus den  
Vorteil, daß, obwohl die einzelnen Zulaufkanäle in unter-  
schiedlichen Abständen zur Probenaufnahmekammer 20 vom  
Verteilerkanal 24 abzweigen, sämtliche Reaktionskammern 28  
im wesentlichen gleichzeitig (eine gewisse Verzögerung  
wird hier toleriert) befüllt werden.

Wie insbesondere anhand der Fign. 1 und 5 zu erkennen ist,  
zweigen die Zulaufkanäle 28 in Erstreckung des Verteiler-  
kanals 24 versetzt zueinander von diesem ab. Dies hat den  
Vorteil, daß die sich durch den Verteilerkanal 24

vorbewegende Flüssigkeitsfront im Bereich der Abzweigung der Zulaufkanäle 26 jeweils nur durch die Einmündung eines Zulaufkanals 26 "gestört wird". Würden nämlich die beidseitig des Verteilerkanals 24 paarweise angeordneten Zulaufkanäle 26 einander gegenüberliegend abzweigen, so könnte der Flüssigkeitstransport derart gestört sein, daß er zum Stillstand kommt. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß Oberflächenunebenheiten sich mitunter stark auf die wirkenden Kapillarkräfte auswirken können. Die Abzweigung eines Zulaufkanals 26 vom Verteilerkanal 24 wirkt wie eine Kanalerweiterung, die, wenn sie zu groß ist, zum Stillstand der Strömung führen könnte. Denn der Transport durch einen abzweigenden Zulaufkanal 26 durch in diesem wirkende Kapillarkräfte tritt erst dann ein, wenn die Flüssigkeit im Verteilerkanal 24 den Querschnitt des abzweigenden Zulaufkanals 26 überdeckt. Daher sind die Zulaufkanäle 26 im Querschnitt klein ausgebildet, so daß sie letztendlich kein Hindernis für das Bestreben der Flüssigkeit darstellen, die Innenwandungen des Verteilerkanals 24 trotz Abzweigung des Zulaufkanals 26 zu benetzen.

Bei der Befüllung der Reaktionskammern 28 mit der Probenflüssigkeit 22 wird die in diesen Kammern befindliche Luft bzw. das Gas über die Verbindungskanäle 30 abgeführt. Jeder Verbindungskanal 30 mündet über einen Vorkammerraum 64 in die betreffende Reaktionskammer 28 ein (siehe auch Fig. 7). Der Vorkammerraum 64 ist am oberen Ende der Reaktionskammer 28 angeordnet und nach oben hin durch die Deckfolie 16 begrenzt. Seine der Deckfolie 16 gegenüberliegende Bodenwand 66 verläuft schräg abfallend in Richtung zur Reaktionskammer 28. Die Gestaltung des Vorkammerraum 64 ist derart gewählt, daß sämtliche Luft bzw. sämtliches Gas, das sich in der Reaktionskammer 28 befindet, bei Befüllung derselben abgeführt wird, so daß letztendlich der Flüssigkeitsspiegel innerhalb der Reaktionskammer 28 bis zur Deckfolie 16 reicht und nicht

durch Gasblasen o. dgl. gestört ist. Wie insbesondere in Fig. 5 zu erkennen ist, münden die der Entlüftung der Reaktionskammern 28 dienenden Verbindungskanäle 30 über Aufweitungsbereiche 68, die in der Draufsicht Herzform aufweisen, in den Entlüftungssammelkanal 32. Jeder Aufweitungsbereich 68 weist dabei beidseitig der Einmündung 70 des Verbindungskanals 30 sich erstreckende Kammerbereiche 72 auf, die sich bis in einen Bereich - bezogen auf die Gasströmungsrichtung - stromauf der Einmündungsstelle 70 erstrecken und sich zum Entlüftungssammelkanal 32 hin verzweigen. Die Einmündungsstelle 70 liegt in einem Seitenflächenbereich 74 der Aufweitung 68, wobei innerhalb dieses Seitenflächenbereichs 74 sowohl seitlich als auch unterhalb der Einmündungsstelle 70 keine Eckenbereiche ausgebildet sind. Der einzige Eckenbereich, der sich einstellt, entsteht seitlich der Einmündungsstelle 70 und angrenzend an die Folie 16. Damit endet der Verbindungskanal 30 innerhalb der Aufweitung 68 in einer Weise, daß seine Einmündungsstelle 70 von flächigen Abschnitten umgeben ist. Eine derartige Einmündungsstelle 70 hat den Vorteil, daß nun die anstehende Flüssigkeitsfront an der Einmündungsstelle 70 stoppt, da ihr Weitertransport durch Kapillarkräfte unterbunden ist. Diese Flüssigkeitsfront wird sich durch die Verbindungskanäle 30 hindurch fortbewegen, da sich im Anschluß an die vollständige Befüllung der Reaktionskammern 28 die Probenflüssigkeit über den Vorkammerraum 64 bis in die wiederum als Kapillare wirkenden Verbindungskanäle 30 hinein vorbewegen wird. Die Aufweitung 38 verhindert also, daß die Probenflüssigkeit bis in den Entlüftungssammelkanal 32 gelangt.

Wie bereits oben erwähnt, erstreckt sich jeder Entlüftungssammelkanal 32 von einer Reagenzienflüssigkeits-Aufnahmekammer 38. In diesen Aufnahmekammern 38 befindet sich eine zusätzliche Reagenzienflüssigkeit, die

zur Auslösung von Reaktionen der Probenflüssigkeit in den Reaktionskammern 28 benötigt wird. Die Reaktionskammern 28 sind selbst bereits vorteilhafterweise mit Reagenzsubstanzen belegt, die vorkonfektioniert und in Abhängigkeit der durchzuführenden Untersuchungen in die Reaktionskammern 28 appliziert worden ist. Bis zum Eintritt der Probenflüssigkeit 22 befinden sich diese Reaktionssubstanzen in getrockneter Form in den Reaktionskammern 28.

Nachdem nun die Reaktion der Probenflüssigkeit mit den bereits in den Reaktionskammern 28 befindlichen Reagenzsubstanzen abgelaufen ist, kann es erforderlich sein, eine zusätzliche Reaktion zu induzieren. Zu diesem Zweck wird dann über das bis dahin als Entlüftungssystem verwendete Leitungssystem aus Entlüftungssammelleitung 32 und Verbindungsleitungen 30 sowie Aufweitungen 68 dazu benutzt, um nun zusätzliche Reagenzien in die Reaktionskammern 28 einzubringen. Für diesen Anwendungsfall sollte gewährleistet sein, daß die Aufweitungsbereiche 68 für die Reagenzienflüssigkeit passierbar sind. Dies kann beispielsweise dadurch realisiert werden, daß die Einmündungsstellen 76 der Entlüftungssammelkanäle 32 in die Aufweitungsbereiche 68 so ausgebildet sind, daß in Folge von Kapillarwirkungen das Einströmen der Reagenzienflüssigkeit in die Aufweitungen sichergestellt ist. Hier bieten sich die gleichen Mechanismen an, wie sie weiter oben bereits im Zusammenhang mit dem Einströmen der Probenflüssigkeit 22 aus den Zulaufkanälen 26 in die Reaktionskammern 28 beschrieben worden sind. Durch Ausbildung von Eckenbereichen mit ausreichend geringen Rundungsradien in unmittelbarer Nähe der Einmündungsstelle 76 kann das Einfließen der Reaktionsflüssigkeit in die Kammern 72 der Aufweitungen 68 durch Kapillarkraft bewerkstelligt werden. Eine weitere Alternative besteht darin, daß es bei Auswirkung eines hydraulischen Drucks auf die

Reaktionsflüssigkeiten in den Kammern 38 die Aufweitungen 68 mit Reaktionsflüssigkeit ausgefüllt werden. Eine dritte Möglichkeit besteht darin, gezielt in die Aufweitungen 68 eine Steuerflüssigkeit einzubringen (die hierzu erforderlichen Steuerkanäle und Steuerflüssigkeitsaufnahmekammern sind in den Fign. nicht dargestellt). Sämtlichen hier beschriebenen Varianten gemein ist, daß es zum weiteren Transport der in der Reagenzienflüssigkeit befindlichen Reagenzsubstanzen in die Reaktionskammern 28 hinein der Flüssigkeitsausfüllung der Aufweitungsbereiche 68 bedarf. Sobald diese Bereiche 68 mit Flüssigkeit ausgefüllt sind, kommt es an der Einmündungsstelle 70 zur Kontaktierung dieser Flüssigkeit mit der in dem Verbindungskanal 30 befindlichen Probenflüssigkeit. Der weitere Transport der Reagenzien der Reagenzflüssigkeit erfolgt dann per Diffusion. Mit anderen Worten handelt es sich bei der Aufweitung 68 um ein bidirektionales Ventil, das sich in Abhängigkeit von der Durchströmungsrichtung entweder im Sperrzustand oder im Durchlaßzustand befindet.

Der Vollständigkeit halber sei unter Bezugnahme auf die Fign. 5 und 9 noch darauf hingewiesen, daß wiederum zum Transport der Reagenzienflüssigkeit aus den Reagenzien-Aufnahmekammern 38 in die an diese angeschlossenen Entlüftungssammelkanäle 32 Kapillarkräfte ausgenutzt werden. Der Mechanismus ist ähnlich dem, wie er anhand der Fign. 1 und 6 beschrieben ist. Gemäß Fig. 9 zweigt der Entlüftungssammelkanal 32 an dem der Bodenwand 78 der Kammer 38 abgewandten oberen Ende ab. Die Einmündungsstelle 80 in der Seitenwandbegrenzung 82 der Kammer 38, die, wie Fig. 5 zeigt, in diesem Bereich gerundet ist. Um nun eine auf Kapillarkräften basierende Strömung aus der Kammer 38 heraus in den Kanal 32 zu realisieren, bedarf es wiederum einer Art Auslaufrinne 84, die einen derart kleinen Krümmungsradius aufweist, daß sich ein Flüssigkeitsmeniskus bildet, der aufgrund der Tendenz der



Flüssigkeit, die Rinne 84 zu benetzen, entlang dieser fort- in diesem Fall hochbewegt.

Anhand der Fign. 10 bis 14 soll nachfolgend noch auf konstruktive Möglichkeiten einer Ventilgestaltung eingegangen werden, mit der es möglich ist, die in den Probenaufnahmekammern 20 befindliche Flüssigkeit gezielt durch die angeschlossenen Verteilerkanäle 24 strömen zu lassen.

Eine erste Variante eines derartigen Ventils 86 ist in Fig. 10 gezeigt. Bei dieser Ventilkonstruktion 86 erstreckt sich der Verteilerkanal 24 durch eine in der Draufsicht runde Kanalaufweitung 88, in der ein poröser hydrophober Einsatzkörper 90 angeordnet ist. Aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften blockiert der Körper 90 den Flüssigkeitstransport durch die Aufweitung 88. Wird nun die Probenflüssigkeit in der Aufnahmekammer 20 einem Druck ausgesetzt, so wird die Flüssigkeit in die Aufweitung 88 und damit in die Porositäten des hydrophoben Einsatzkörpers 90 hineingedrückt. Dabei wird der poröse Körper 90 von Probenflüssigkeit durchspült, bis diese in den sich an die Kanalaufweitung 88 anschließenden Bereich der Verteilerkanäle 24, der bezogen auf die Strömungsrichtung hinter dem Einsatzkörper 90 liegt, gelangt. Von da ab erfolgt der weitere Transport der Flüssigkeit durch Kapillarkräfte. Da der hydrophobe Einsatzkörper 90 auf seinen Oberflächen durch die Druckbeaufschlagung der Probenflüssigkeit mit dieser benetzt ist, bleibt die Flüssigkeitsströmung in Folge der Kapillarkräfte aufrechterhalten. Auf diese Weise wird also durch Flüssigkeitssteuerung (Drucksteuerung der Probenflüssigkeit) eine Ventilfunktion realisiert.

Die Fign. 11 und 12 zeigen eine alternative Ventilausbildung 86'. Der dieser Ventilkonstruktion 86'

zugrundeliegende Gedanke ist so, wie anhand der Aufweitungsbereiche 68 (siehe Fign. 5 und 8) beschrieben. Auch bei dieser Ausgestaltung 86' befindet sich im Verteilerkanal 24 eine spezielle Kanalaufweitung 88', die in der Draufsicht und in der Schnittansicht so, wie in den Fign. 11 und 12 gezeigt, ausgebildet ist. Im Bereich der Einmündung 92 des von der Probenaufnahmekammer 20 kommenden Teils des Verteilerkanals 24 weist die Aufweitung 88' eine ebene Seitenfläche 94 auf, die lediglich zur Deckfolie 14 hin durch einen Eckenbereich begrenzt ist. Die damit zu beiden Seiten der Einmündung 92 an der Unterseite der Deckfolie 14 möglicherweise entstehenden Kapillarkräfte reichen nicht aus, um die Flüssigkeit aus dem Verteilerkanal 24 zu saugen. Damit kommt die ausgehend von der Probenkammer 20 durch den sich anschließenden Abschnitt des Verteilerkanals 24 vorbewegende Flüssigkeitsfront an der Einmündungsstelle 92 zum Stillstand. Erst wenn Druck auf die Flüssigkeit der Probenaufnahmekammer 20 gegeben wird, gelangt Probenflüssigkeit in den Aufweitungsbereich 88' hinein und füllt diesen auf. Der Aufweitungsbereich 88' weist einen Auslaß 96 auf, der in den weiteren Verlauf des Verteilerkanals 24 einmündet. Sobald die per Druck in den Aufweitungsbereich 88' hineingedrückte Flüssigkeit den Auslaß 96 erreicht, erfolgt der weitere Transport der Probenflüssigkeit wieder durch Kapillarwirkung.

Eine letzte Ausgestaltung eines Ventils 86" ist in den Fign. 13 und 14 gezeigt. Die Mechanismen und die Ausgestaltung dieses Ventils sind nahezu identisch zur Ventilgestaltung 86'. Der Unterschied zwischen beiden besteht darin, daß die Auffüllung des Aufweitungsbereichs 88" des Ventils 86" nicht durch die Probenflüssigkeit, sondern durch eine gegenüber der Probenflüssigkeit inerte Steuerflüssigkeit 98 erfolgt. Die Steuerflüssigkeit 98 befindet sich in einer Aufnahmekammer 100, die über einen

Steuerkanal 102 mit dem Aufweitungsbereich 88' verbunden ist. Das Einbringen der Steuerflüssigkeit 98 in die Aufweitung 88" kann zum einen durch Druckausübung auf die Steuerflüssigkeit 98, zum anderen aber auch durch  
5 Aufrechterhaltung eines Flüssigkeitsstromes unter Ausnutzung von Kapillarkräften realisiert werden. Im letztgenannten Fall wird so, wie oben im Zusammenhang mit dem Einlaß der Probenflüssigkeit 22 in die Reaktionskammern 28 beschrieben, verfahren, indem die Einmündung  
10 104 des Steuerkanals 102 in die Kanalaufweitung 88" in einem Bereich erfolgt, in dem innerhalb der Kanalaufweitung 88" Eckenbereiche mit ausreichend geringen Rundungsradien ausgebildet sind, entlang derer sich ein Flüssigkeitsmeniskus bildet und fortbewegt. Durch  
15 Applikation (siehe Fign. 13 und 14) von Steuerflüssigkeit in die Kammern 100 kann dann der Schaltzustand des Ventils 86" quasi automatisch beeinflusst werden (nämlich von dem sperrenden in den leitenden Zustand). Damit die Steuerflüssigkeit 98 aus der Kammer 100 in den Steuerkanal 102  
20 gelangt, kann man sich wiederum der bereits oben im Zusammenhang mit den Auslaufrinnen der Kammern 20 und 38 beschriebenen Mechanismen und Maßnahmen bedienen.

Wie oben bereits erwähnt, können herstellerseitig in die  
25 Reaktionskammern des Probenträgers bereits Reaktionssubstanzen eingebracht sein, die insbesondere in getrockneter Form dort lagern. Wegen der kleinen Volumina der Reaktionskammern bedarf es lediglich geringer Mengen an Reaktionssubstanzen, was dem Austrocknungsvorgang  
30 förderlich ist.

Die Einbringung der Probenflüssigkeit erfolgt anwenderseitig. Sofern die Deckfolie 16 sich nicht bis in die Bereiche der Oberseite 14 der Grundplatte 12 erstreckt, in  
35 denen sich die Probenaufnahmekammern 20 befinden, sind diese frei zugänglich, so daß die Probenflüssigkeit auf

herkömmliche Weise durch Pipettierung eingebracht werden kann. Selbiges gilt, wenn die Deckfolie sich über die gesamte Oberseite erstreckt und mit den Probenkammern (und den Reagenzflüssigkeits-Aufnahmekammern 38) fluchtende Öffnungen aufweist. Aus Gründen eines verbesserten Verdunstungsschutzes ist es von Vorteil, wenn die Deckfolie die Kammern 20 und 38 überdeckt. In einem solchen Fall läßt sich die Probenflüssigkeit durch Punktion der Deckfolie einbringen. Eine Alternative besteht darin, daß die Deckfolie im Bereich der Kammern 20 und 38 geschlitzt ist und somit nach Art eines Septums für die Probenflüssigkeitseinbringung geöffnet werden kann.

Im Zusammenhang mit den Mechanismen, die zum Entlangströmen der Flüssigkeit in den Eckenbereichen und entlang dieser eine Rolle spielen, sei an dieser Stelle hervorgehoben, daß die Rundungsradien, auf die in dieser Beschreibung verwiesen wird, im  $\mu\text{m}$ - und Sub- $\mu\text{m}$ -Bereich liegen. Grundsätzlich gilt ferner für den Krümmungsradius, daß dieser vorteilhafterweise kleiner ist als die kleinste Dimension des Kanals, an den der Eckenbereich anschließt.

A N S P R Ü C H E

## 1. Probenträger mit

- mindestens einer Probenaufnahmekammer für eine Probenflüssigkeit,
- einem Verteilerkanal für Probenflüssigkeit, der mit der mindestens einen Probenaufnahmekammer verbunden ist, wobei sich von jeder Probenaufnahmekammer mindestens ein Verteilerkanal erstreckt,
- mindestens einer Reaktionskammer, in die ein von dem mindestens einen Verteilerkanal abzweigender Zulaufkanal mündet, und
- einer Entlüftungsöffnung für jede Reaktionskammer,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

- daß die Dimensionierung jedes Verteilerkanals und jedes Zulaufkanals derart bemessen ist, daß der Flüssigkeitstransport durch die Verteiler- und Zulaufkanäle in Folge von Kapillarkräften erfolgt, und
- daß in jeder Reaktionskammer im Einmündungsbereich des Zulaufkanals eine Einrichtung zur Erzeugung einer Kapillarkraft zum Fließen der Probenflüssigkeit aus dem Zulaufkanal in die Reaktionskammer angeordnet ist.

2. Probenträger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß jede Reaktionskammer eine Bodenfläche mit winklig zu dieser verlaufenden Seitenflächen aufweist und daß die Kapillarkraft-Erzeugungseinrichtung durch Ausbildung eines derart kleinen Rundungsradius im Übergangsbereich zwischen den Seitenflächen und der Bodenfläche realisiert ist, daß Probenflüssigkeit

entlang der Übergangsbereiche durch Kapillarkräfte fließt.

3. Probenträger nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Zulaufkanal im Übergangsbereich zwischen den Seitenflächen und der Bodenfläche einer Reaktionskammer in diese mündet.
4. Probenträger nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Zulaufkanal oberhalb der Bodenfläche einer Reaktionskammer in diese mündet und daß sich zwischen der Einmündung des Zulaufkanals und dem Übergangsbereich zwischen der Bodenfläche und den Seitenflächen eine Einlaufrinne mit einem das Fließen der Probenflüssigkeit durch Kapillarkraft erzeugenden Querschnittsfläche und -form erstreckt.
5. Probenträger nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Einlaufrinne durch den Rundungsradius im Übergangsbereich zwischen zwei benachbarten und winklig zueinander verlaufenden Seitenflächen der Reaktionskammer ausgebildet ist.
6. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß jede Probenaufnahmekammer eine Bodenfläche und winklig dazu verlaufende Seitenflächen aufweist und daß jeder Verteilerkanal in die ihm zugeordnete Probenaufnahmekammer im Übergangsbereich zwischen der Bodenfläche und den Seitenflächen mündet.
7. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß jede Probenaufnahmekammer eine Bodenfläche und winklig dazu verlaufende Seitenflächen aufweist, daß jeder Verteilerkanal in die ihm zugeordnete Probenaufnahmekammer oberhalb des

- Übergangsbereichs zwischen der Bodenfläche und den Seitenflächen einmündet und daß sich von der Einmündung aus eine Auslaufrinne in Richtung zur Bodenfläche erstreckt, deren Querschnittsfläche und -form ein Fließen der Probenflüssigkeit durch Kapillarkraft ermöglicht.
8. Probenträger nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Auslaufrinne von zwei winklig zueinander verlaufenden Seitenflächen gebildet ist, deren Übergangsbereich einen derart kleinen Rundungsradius aufweist, daß Kapillarkräfte zum Fließen der Probenflüssigkeit entlang des Übergangsbereichs entstehen.
  9. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sämtliche von einem Verteilerkanal abzweigende Zulaufkanäle eine kleinere Querschnittsfläche aufweisen als der Verteilerkanal.
  10. Probenträger nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß beidseitig eines jeden Verteilerkanals Zulaufkanäle abzweigen und daß die Abzweigungsstellen einander gegenüberliegender Zulaufkanäle versetzt zueinander angeordnet sind.
  11. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich von jeder Entlüftungsöffnung jeder Reaktionskammer ein Verbindungskanal erstreckt und daß mehrere Verbindungskanäle in jeweils einen Entlüftungssammelkanal münden, der eine Entlüftungssammelöffnung aufweist.
  12. Probenträger nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß in jedem Verbindungskanal und/oder in jeder Entlüftungsöffnung eine Einrichtung zur Unter-

bindung des weiteren Fließens von Probenflüssigkeit in Folge von Kapillarkräften angeordnet ist.

13. Probenträger nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapillarkraft-Unterbindungseinrichtungen in den Einmündungsbereichen der Verbindungskanäle in die Entlüftungssammelkanäle angeordnet sind.
14. Probenträger nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß jede Kapillarkraft-Unterbindungseinrichtung als Verbindungskanal- oder Entlüftungsöffnungsaufweitung ausgebildet ist, die jeweils eine Seitenfläche aufweist, in die ein Verbindungskanal einmündet, wobei der Einmündungsbereich des sich von der Reaktionskammer aus erstreckenden Abschnitts des Verbindungskanals in der Aufweitung durch keinerlei Eckenbereiche oder eine so geringe Anzahl von Eckenbereichen mit Kapillarkraft erzeugenden Rundungsradien begrenzt ist, daß der Fluß der Probenflüssigkeit im Einmündungsbereich unterbunden ist.
15. Probenträger nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sich jeder Entlüftungssammelkanal von einer Reagenzienaufnahmekammer zur Aufnahme einer Reagenzienflüssigkeit aus erstreckt, wobei das Fließen der Reagenzienflüssigkeit durch die Entlüftungskanäle durch in diesen erzeugten Kapillarkräfte erfolgt, und daß in dem Einmündungsbereich jedes Entlüftungssammelkanals in die Aufweitungen und/oder in den Einmündungsbereichen der sich von den Entlüftungskanälen aus erstreckenden Abschnitten der Verbindungskanäle in die Aufweitungen eine Einrichtung zur Erzeugung einer Kapillarkraft zur Befüllung der Aufweitungen angeordnet ist.



16. Probenträger nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß jede Reagenzienaufnahmekammer eine Bodenfläche und dazu winklig verlaufende Seitenflächen aufweist und daß der einer Reagenzienaufnahmekammer zugeordnete Entlüftungssammelkanal oberhalb der Bodenfläche in die Reagenzienaufnahmekammer einmündet, wobei zwischen der Einmündung und der Bodenfläche eine Einrichtung zur Erzeugung einer Kapillarkraft zum Fließen von Reagenzienflüssigkeit aus der Reagenzienaufnahmekammer in den Entlüftungssammelkanal angeordnet ist.
17. Probenträger nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapillarkraft-Erzeugungseinrichtung als Auslaufrinne ausgebildet ist, deren Querschnittsform und -fläche ein Fließen der Reagenzienflüssigkeit durch Kapillarkraft ermöglicht.
18. Probenträger nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Auslaufrinne als in eine Seitenfläche eingebrachte Nut ausgebildet ist.
19. Probenträger nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Auslaufrinne als Übergangsbereich zwischen zwei benachbarten und winklig zueinander verlaufenden Seitenflächen ausgebildet ist, wobei der Übergangsbereich einen derart kleinen Rundungsradius aufweist, daß ein Fließen der Reagenzienflüssigkeit erzeugende Kapillarkräfte entstehen.
20. Probenträger nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sich jeder Entlüftungssammelkanal von einer Reagenzienaufnahmekammer zur Aufnahme einer Reagenzienflüssigkeit aus erstreckt und daß in dem Einmündungsbereich jedes Entlüftungssammelkanals in die Aufweitungen und/oder in den Einmündungsbereichen

der sich von den Entlüftungskanälen aus erstreckenden Abschnitten der Verbindungskanäle in die Aufweitungen eine Einrichtung zur Erzeugung einer Kapillarkraft zur Befüllung der Aufweitungen angeordnet ist.

21. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß Einrichtungen zum gesteuerten Fließenlassen der Probenflüssigkeit durch die Verteilerkanäle in die Reaktionskammer vorgesehen sind.
22. Probenträger nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Fließsteuereinrichtungen Ventile aufweisen, die in jedem Verteilerkanal und/oder den Entlüftungsöffnungen der Reaktionskammern oder diesen nachgeschaltet angeordnet sind.
23. Probenträger nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß jedes Ventil durch externe Ansteuerung und/oder durch Druckbeaufschlagung der an ihm anstehenden Probenflüssigkeit oder des an ihm anstehenden Gases hydraulisch bzw. pneumatisch aus einem Sperrzustand in einen Durchlaßzustand überführbar ist.
24. Probenträger nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß jedes Ventil eine Berstfolie und/oder ein poröses hydrophobes Einsatzteil und/oder eine hydrophobe Innenwandung aufweist.
25. Probenträger nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß jedes Ventil als in einem Verteilerkanal angeordnete Kanalaufweitung ausgebildet ist, in der der sich von einer Probenaufnahmekammer aus erstreckende erste Abschnitt eines Ventilkanales einmündet und von der aus sich der zu den Zulauf-

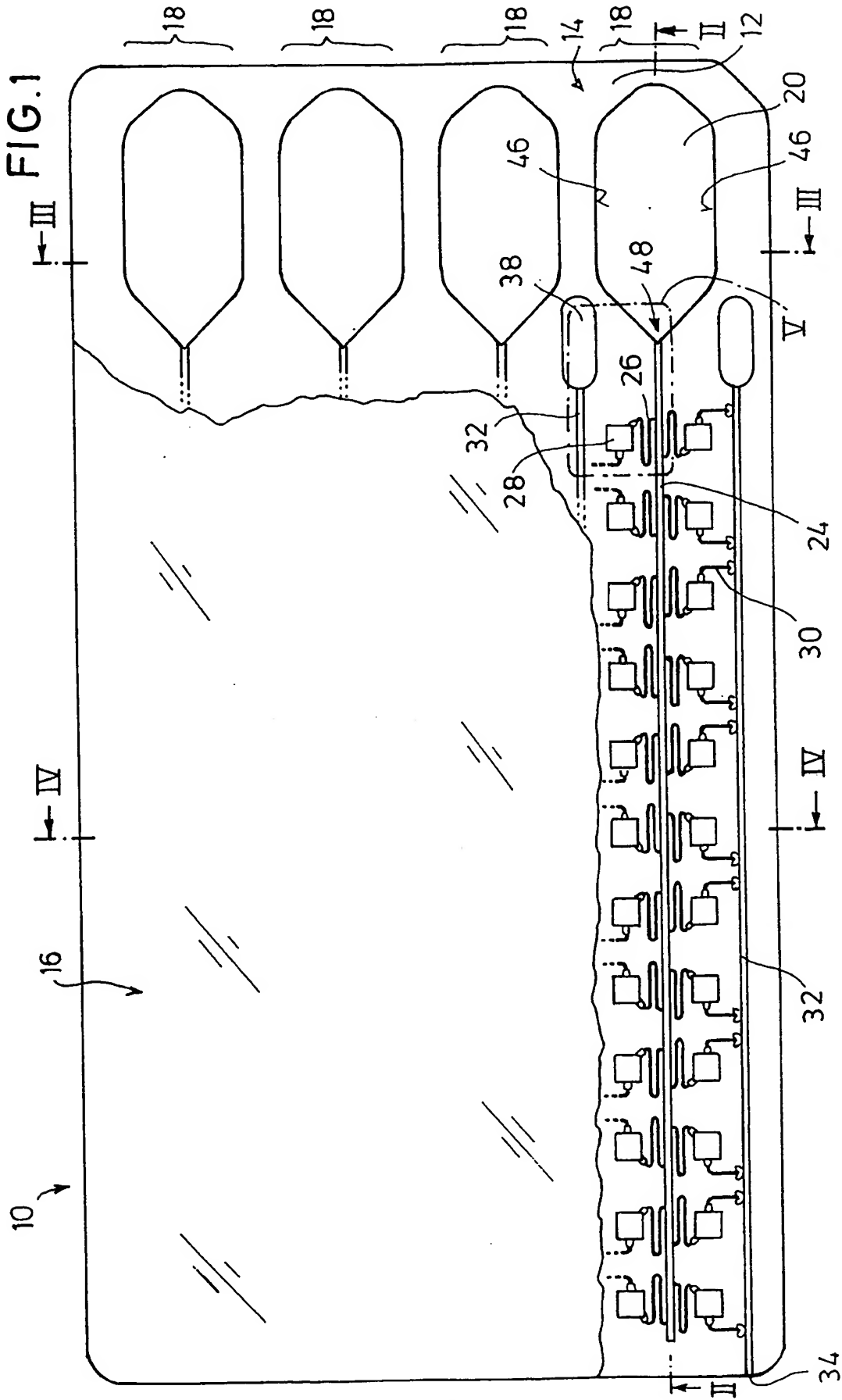
kanälen verlaufende zweite Abschnitt des Verteilerkanals erstreckt, wobei der Einmündungsbereich des ersten Abschnitts des Verteilerkanals in die Aufweitung durch keinerlei Eckenbereiche oder eine so geringe Anzahl von Eckenbereichen mit Kapillarkräfte erzeugenden Rundungsradien begrenzt ist, daß der Fluß der Probenflüssigkeit im Einmündungsbereich unterbrochen ist.

26. Probenträger nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Kanalaufweitungen durch Druckbeaufschlagung der in den ersten Abschnitten der Verteilerkanäle anstehenden Probenflüssigkeit mit dieser auffüllbar ist und damit die Abschnitte der Verteilerkanäle durch Probenflüssigkeit überbrückbar sind.
27. Probenträger nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß in jede Kanalaufweitung ein Steuerkanal für eine Steuerflüssigkeit mündet, mit der die Kanalaufweitung auffüllbar ist und damit die Abschnitte der Verteilerkanäle durch Steuerflüssigkeit überbrückbar sind.
28. Probenträger nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß das Fließen der Steuerflüssigkeit durch die Steuerkanäle durch Kapillarkräfte erfolgt.
29. Probenträger nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß das Fließen der Steuerflüssigkeit aus den Steuerkanälen in die Kanalaufweitungen ebenfalls durch Kapillarkräfte und/oder durch eine Druckbeaufschlagung der Steuerflüssigkeit erfolgt.
30. Probenträger nach einem der Ansprüche 27. bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sich jeder Steuerkanal

von einer Steuerflüssigkeits-Aufnahmekammer aus bis zur betreffenden Kanalaufweitung erstreckt.

31. Probenträger nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß jede Steuerflüssigkeits-Aufnahmekammer eine Bodenfläche und dazu winklig verlaufende Seitenflächen aufweist und daß der einer Steuerflüssigkeits-Aufnahmekammer zugeordnete Entlüftungssammelkanal oberhalb der Bodenfläche in die Steuerflüssigkeits-Aufnahmekammer einmündet, wobei zwischen der Einmündung und der Bodenfläche eine Einrichtung zur Erzeugung einer Kapillarkraft zum Fließen von Steuerflüssigkeit aus der Steuerflüssigkeits-Aufnahmekammer in den Entlüftungssammelkanal angeordnet ist.
32. Probenträger nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapillarkraft-Erzeugungseinrichtung als Auslaufrinne ausgebildet ist, deren Querschnittsform und -fläche ein Fließen der Steuerflüssigkeit durch Kapillarkraft ermöglicht.
33. Probenträger nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Auslaufrinne als in eine Seitenfläche eingebrachte Nut ausgebildet ist.
34. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammern, Kanäle und sonstigen Strukturen von mindestens einer Seite eines Basiskörpers aus in diesen eingebracht sind und daß diese mindestens eine Seite des Basiskörpers durch einen Deckelkörper flüssigkeitsdicht abgedeckt ist.
35. Probenträger nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß der Basiskörper und der Deckelkörper aus Kunststoff, Glas, Metall oder Silizium bestehen.

36. Probenträger nach Anspruch 34 oder 35, dadurch gekennzeichnet, daß der Deckelkörper eine Folie ist.
37. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens eine Reaktionskammer eingetrocknete Reagenzien beinhaltet.
38. Verwendung eines Probenträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche in der mikrobiologischen Diagnostik, der Blutgruppen-Serologie, der klinischen Chemie, der Mikroanalytik und der Prüfung von Wirkstoffen, wobei jede Probenaufnahmekammer unterschiedliche Reagenzien beinhaltet.



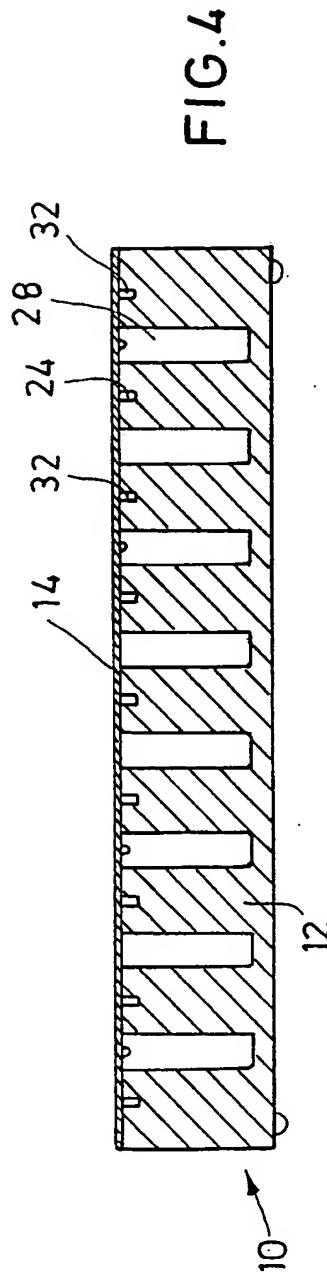
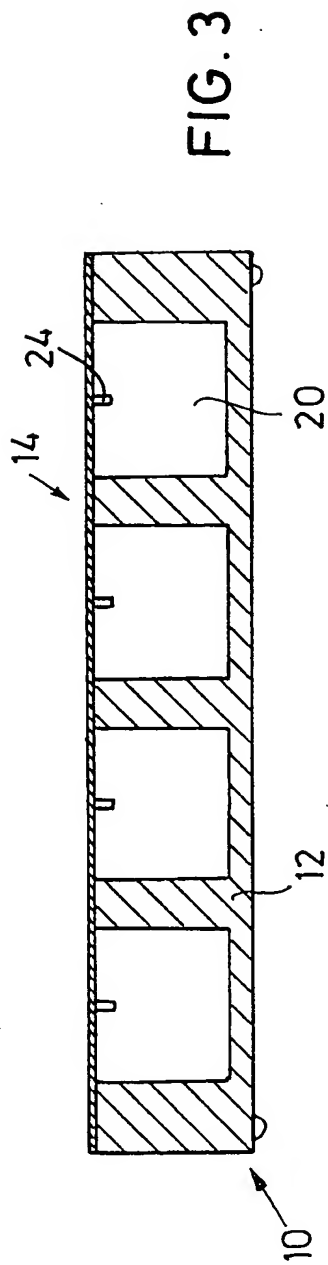
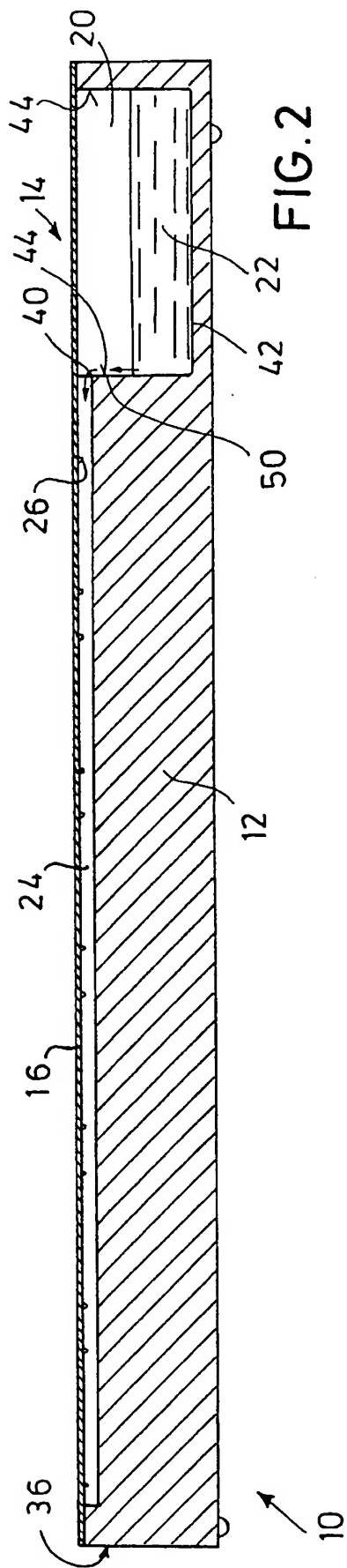
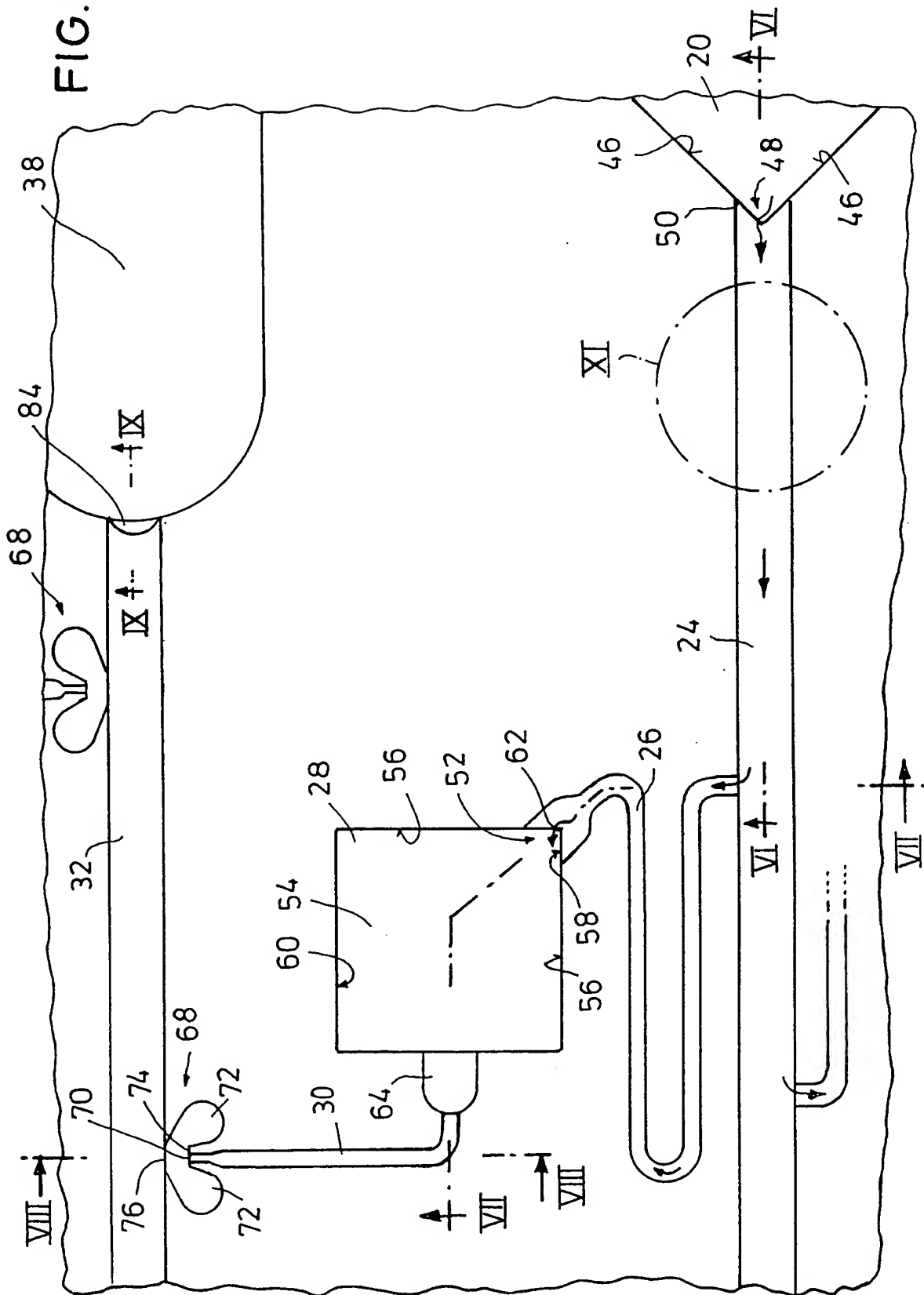
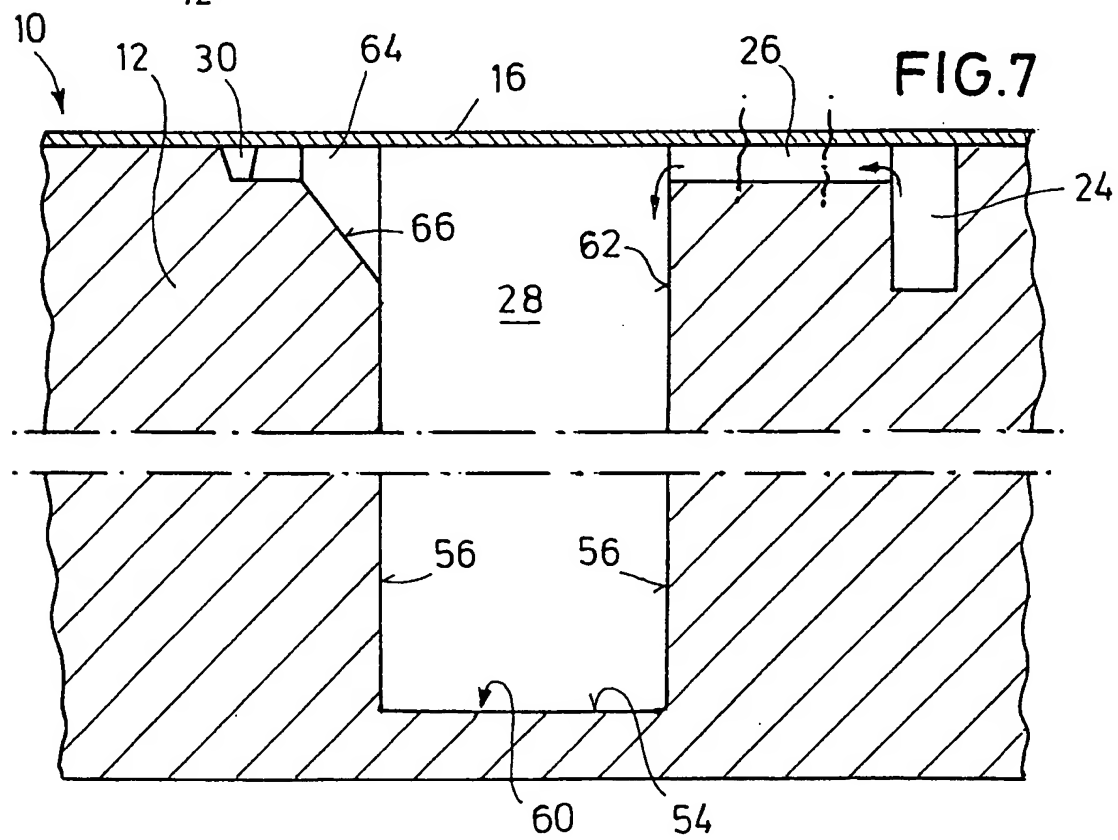
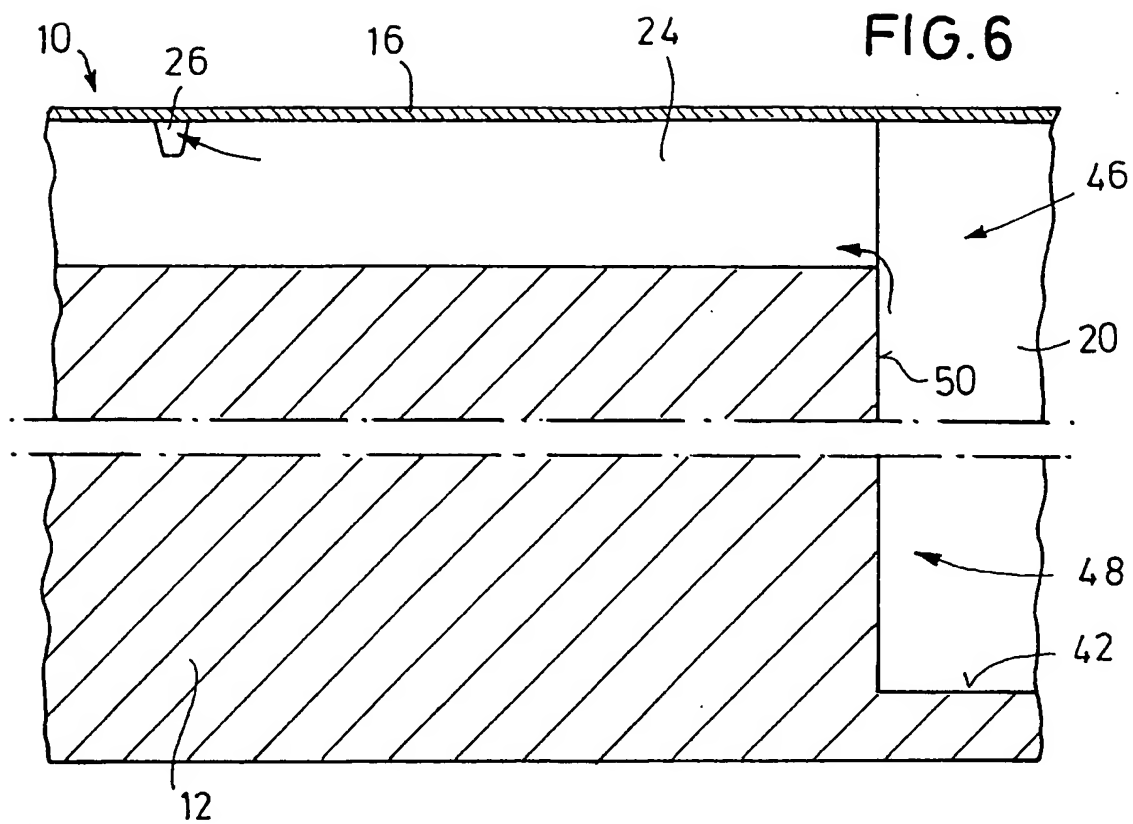
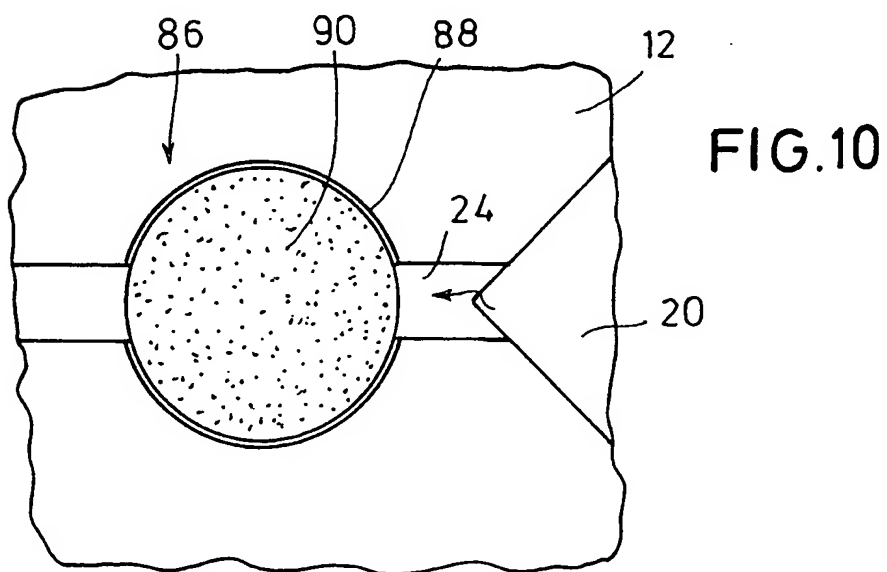
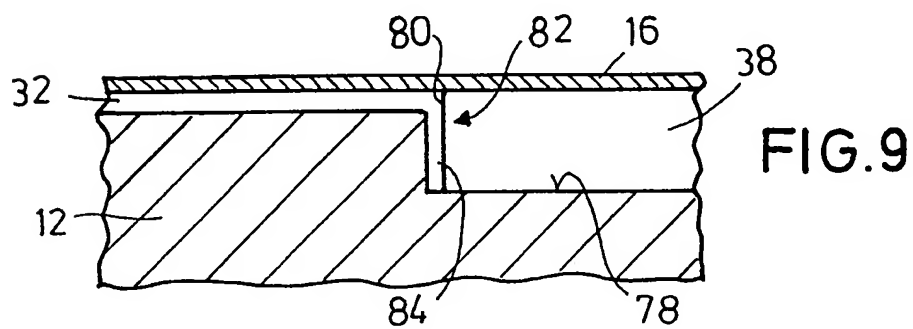
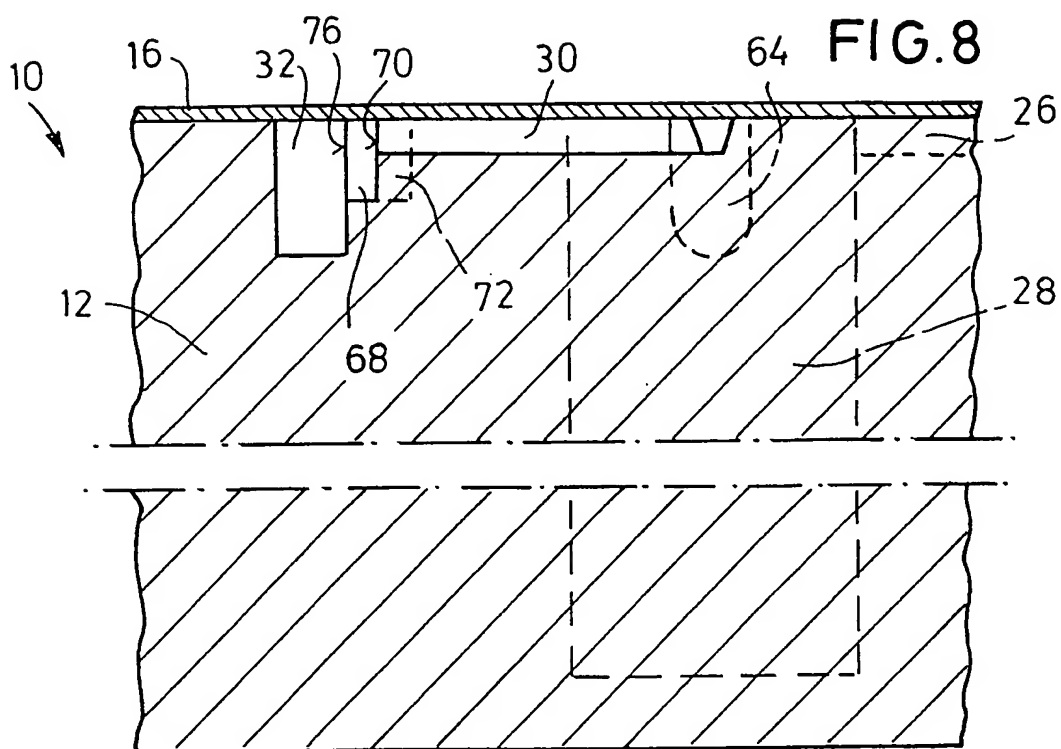


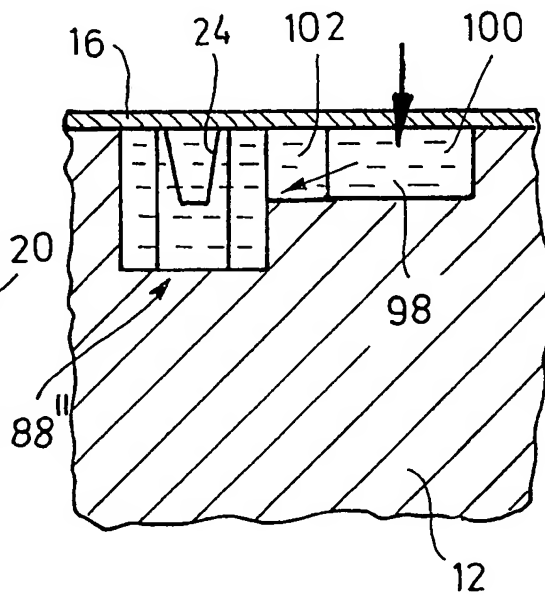
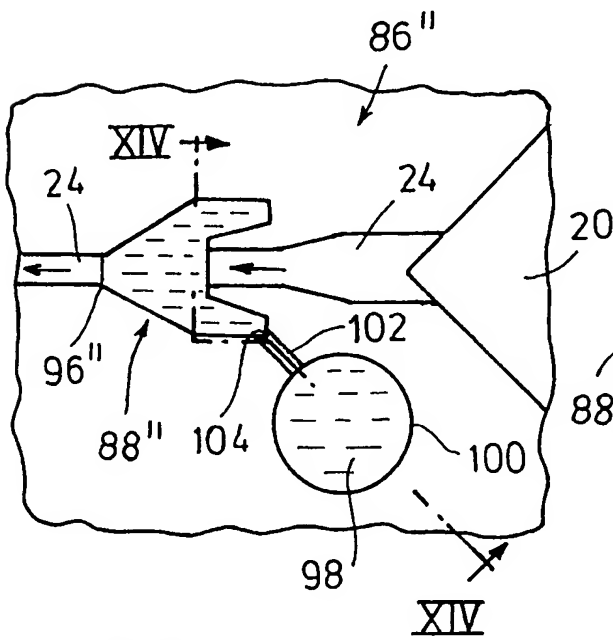
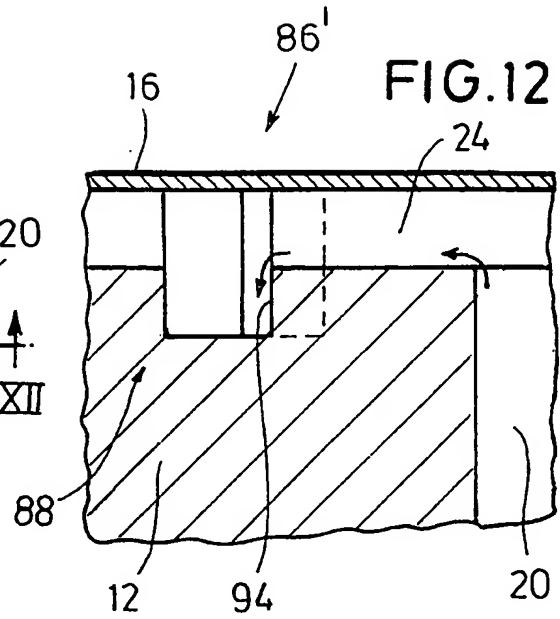
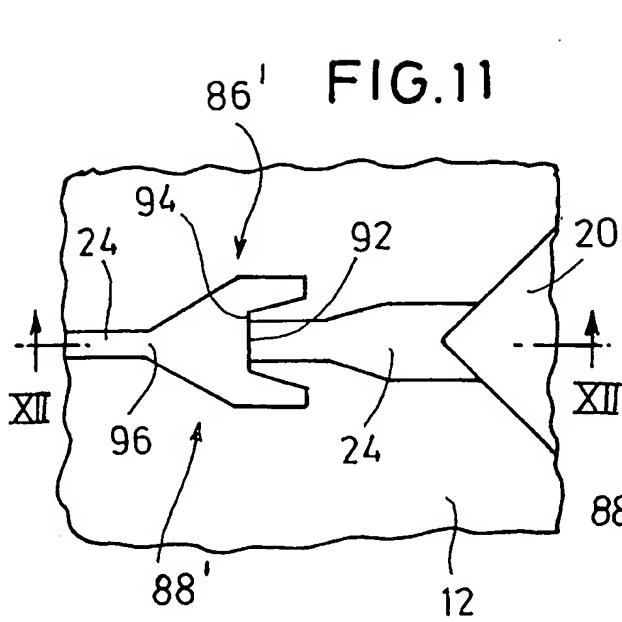
FIG.5











# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/EP 99/01607

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01L C12M B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 5 223 219 A (SUBRAMANIAN KUMAR ET AL) 29 June 1993 cited in the application</p> <p>see abstract; figures 2,4 see column 1, line 5 - column 1, line 10 see column 9, line 18 - column 9, line 64 see column 10, line 41 - column 10, line 54 see column 11, line 1 - column 12, line 55 see column 13, line 19 - column 13, line 48 see column 27, line 26 - column 27, line 37</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	<p>1,9, 11-14, 34,35, 37,38</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 1999

Date of mailing of the international search report

16/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Runser, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/01607

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 5 230 866 A (SHARTLE ROBERT ET AL)  27 July 1993  see abstract; figures 1-5  see column 1, line 16 - column 2, line 35  see column 11, line 23 - column 13, line 56</p> <p>---</p>	1,12-14, 21-26
A	<p>US 4 426 451 A (COLUMBUS RICHARD L)  17 January 1984  see abstract; figures 1-3,8,9  see column 1, line 60 - column 2, line 44  see column 4, line 37 - column 8, line 31  see column 11, line 1 - column 11, line 48</p> <p>---</p>	21-27
A	<p>US 4 038 151 A (FADLER NORMAN L ET AL)  26 July 1977  cited in the application  see the whole document</p> <p>---</p>	1,34-38
A	<p>EP 0 282 840 A (BECTON DICKINSON CO)  21 September 1988  see abstract; figures 1-9  see column 1, line 1 - column 1, line 15  see column 3, line 23 - column 4, line 22  see column 5, line 1 - column 5, line 46  see column 6, line 58 - column 8, line 8</p> <p>---</p>	1,11, 34-38
A	<p>FR 2 657 879 A (IMEDEX) 9 August 1991    see abstract; figures 1-6  see page 2, line 24 - page 5, line 25  see page 6, line 26 - page 7, line 26</p> <p>-----</p>	1-8, 15-19

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/01607

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5223219 A	29-06-1993	AU 3976793 A CA 2109704 A DE 69320437 D DE 69320437 T EP 0593714 A ES 2123050 T JP 6509279 T WO 9320939 A	18-11-1993 28-10-1993 24-09-1998 11-02-1999 27-04-1994 01-01-1999 20-10-1994 28-10-1993
US 5230866 A	27-07-1993	AU 1132392 A CA 2061984 A JP 5149958 A	28-01-1993 02-09-1992 15-06-1993
US 4426451 A	17-01-1984	CA 1189431 A EP 0057110 A JP 1587285 C JP 2008775 B JP 57156028 A	25-06-1985 04-08-1982 19-11-1990 27-02-1990 27-09-1982
US 4038151 A	26-07-1977	NONE	
EP 0282840 A	21-09-1988	US 4806316 A AT 89601 T AU 604857 B AU 1300588 A CA 1308635 A DE 3881085 A DK 146888 A FI 881257 A,B, JP 1742022 C JP 4026902 B JP 63258650 A	21-02-1989 15-06-1993 03-01-1991 15-09-1988 13-10-1992 24-06-1993 18-09-1988 18-09-1988 15-03-1993 08-05-1992 26-10-1988
FR 2657879 A	09-08-1991	NONE	

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 6 B01L3/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 B01L C12M B01J		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 223 219 A (SUBRAMANIAN KUMAR ET AL) 29. Juni 1993 in der Anmeldung erwähnt  siehe Zusammenfassung; Abbildungen 2,4 siehe Spalte 1, Zeile 5 - Spalte 1, Zeile 10 siehe Spalte 9, Zeile 18 - Spalte 9, Zeile 64 siehe Spalte 10, Zeile 41 - Spalte 10, Zeile 54 siehe Spalte 11, Zeile 1 - Spalte 12, Zeile 55 siehe Spalte 13, Zeile 19 - Spalte 13, Zeile 48 siehe Spalte 27, Zeile 26 - Spalte 27, Zeile 37  --- -/--	1,9, 11-14, 34,35, 37,38
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  8. Juni 1999		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  16/06/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Runser, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie:	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 230 866 A (SHARTLE ROBERT ET AL) 27. Juli 1993 siehe Zusammenfassung; Abbildungen 1-5 siehe Spalte 1, Zeile 16 - Spalte 2, Zeile 35 siehe Spalte 11, Zeile 23 - Spalte 13, Zeile 56 ---	1,12-14, 21-26
A	US 4 426 451 A (COLUMBUS RICHARD L) 17. Januar 1984 siehe Zusammenfassung; Abbildungen 1-3,8,9 siehe Spalte 1, Zeile 60 - Spalte 2, Zeile 44 siehe Spalte 4, Zeile 37 - Spalte 8, Zeile 31 siehe Spalte 11, Zeile 1 - Spalte 11, Zeile 48 ---	21-27
A	US 4 038 151 A (FADLER NORMAN L ET AL) 26. Juli 1977 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,34-38
A	EP 0 282 840 A (BECTON DICKINSON CO) 21. September 1988 siehe Zusammenfassung; Abbildungen 1-9 siehe Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 1, Zeile 15 siehe Spalte 3, Zeile 23 - Spalte 4, Zeile 22 siehe Spalte 5, Zeile 1 - Spalte 5, Zeile 46 siehe Spalte 6, Zeile 58 - Spalte 8, Zeile 8 ---	1,11, 34-38
A	FR 2 657 879 A (IMEDEX) 9. August 1991 siehe Zusammenfassung; Abbildungen 1-6 siehe Seite 2, Zeile 24 - Seite 5, Zeile 25 siehe Seite 6, Zeile 26 - Seite 7, Zeile 26 -----	1-8, 15-19



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung..., die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 99/01607

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5223219 A	29-06-1993	AU 3976793 A CA 2109704 A DE 69320437 D DE 69320437 T EP 0593714 A ES 2123050 T JP 6509279 T WO 9320939 A	18-11-1993 28-10-1993 24-09-1998 11-02-1999 27-04-1994 01-01-1999 20-10-1994 28-10-1993
US 5230866 A	27-07-1993	AU 1132392 A CA 2061984 A JP 5149958 A	28-01-1993 02-09-1992 15-06-1993
US 4426451 A	17-01-1984	CA 1189431 A EP 0057110 A JP 1587285 C JP 2008775 B JP 57156028 A	25-06-1985 04-08-1982 19-11-1990 27-02-1990 27-09-1982
US 4038151 A	26-07-1977	KEINE	
EP 0282840 A	21-09-1988	US 4806316 A AT 89601 T AU 604857 B AU 1300588 A CA 1308635 A DE 3881085 A DK 146888 A FI 881257 A,B, JP 1742022 C JP 4026902 B JP 63258650 A	21-02-1989 15-06-1993 03-01-1991 15-09-1988 13-10-1992 24-06-1993 18-09-1988 18-09-1988 15-03-1993 08-05-1992 26-10-1988
FR 2657879 A	09-08-1991	KEINE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**